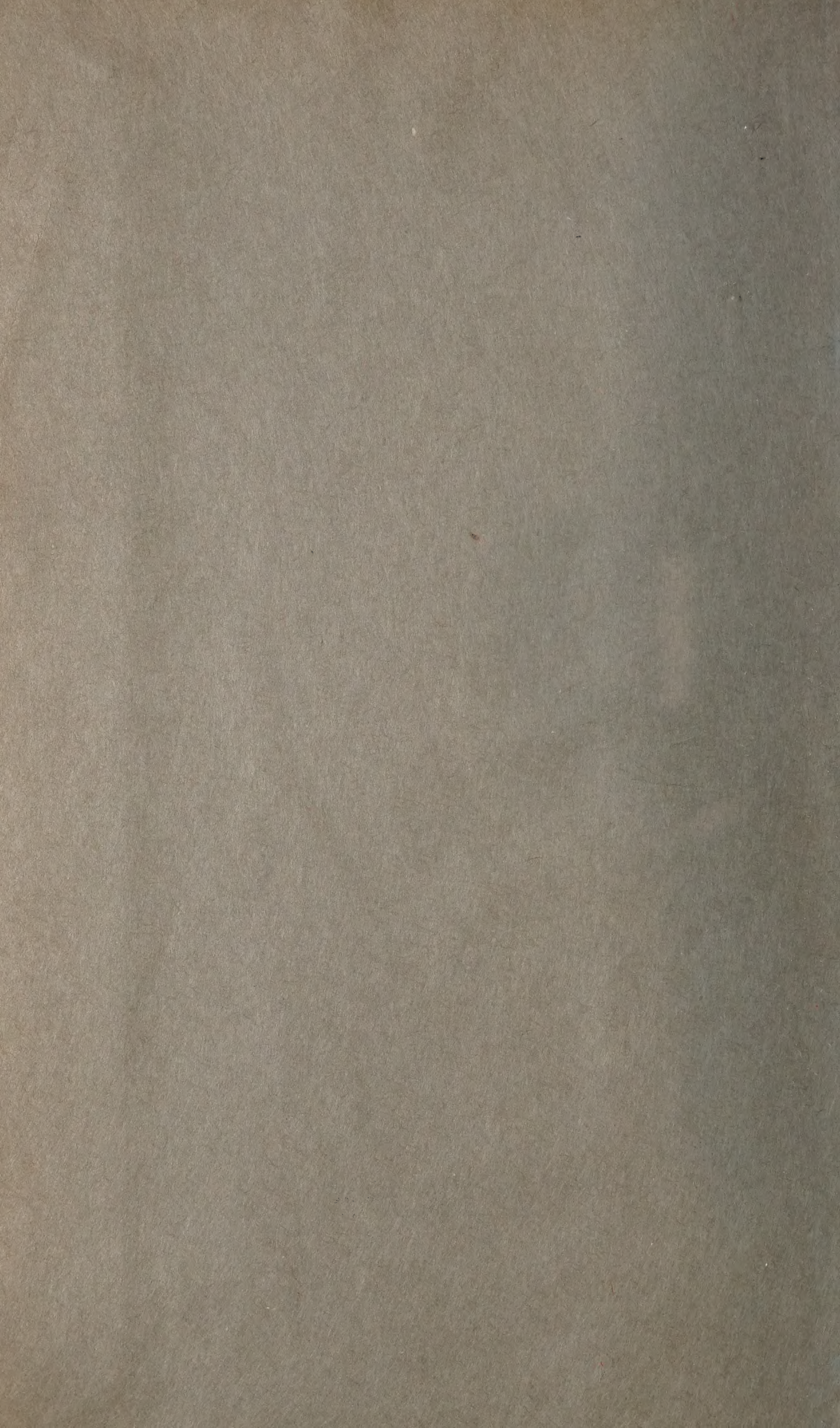






ZEITSCHRIFT
FÜR
KLINISCHE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON

G. VON BERGMANN, BERLIN — H. EPPINGER, FREIBURG I. BR. — A. GOLDSCHEIDER, BERLIN — W. HIS, BERLIN

G. KLEMPERER, BERLIN — F. KRAUS, BERLIN — L. LICHTWITZ, ALTONA — C. VON NOORDEN, FRANKFURT A. M.

N. ORTNER, WIEN — A. SCHITTENHELM, KIEL — R. STÆHELIN, BASEL — W. STEPP, BRESLAU

S. J. THANNHAUSER, DÜSSELDORF — F. VOLHARD, FRANKFURT A. M.

REDIGIERT VON

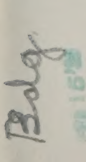
W. HIS UND G. VON BERGMANN

108. BAND

MIT 177 TEXTABBILDUNGEN
UND 1 PORTRÄT

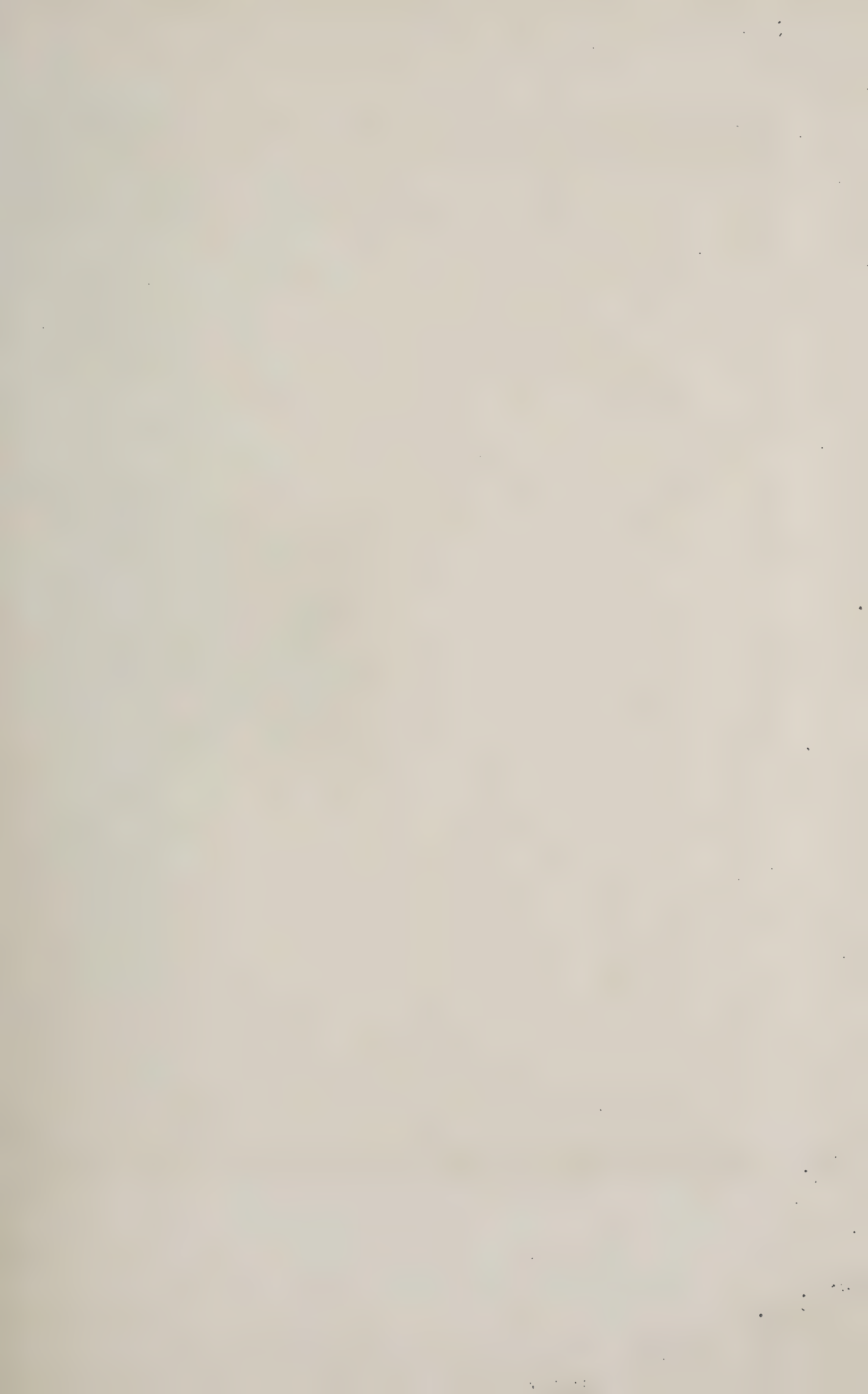


BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1928



Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.





Kraus

FRIEDRICH KRAUS

ZUM 70. GEBURTSTAGE

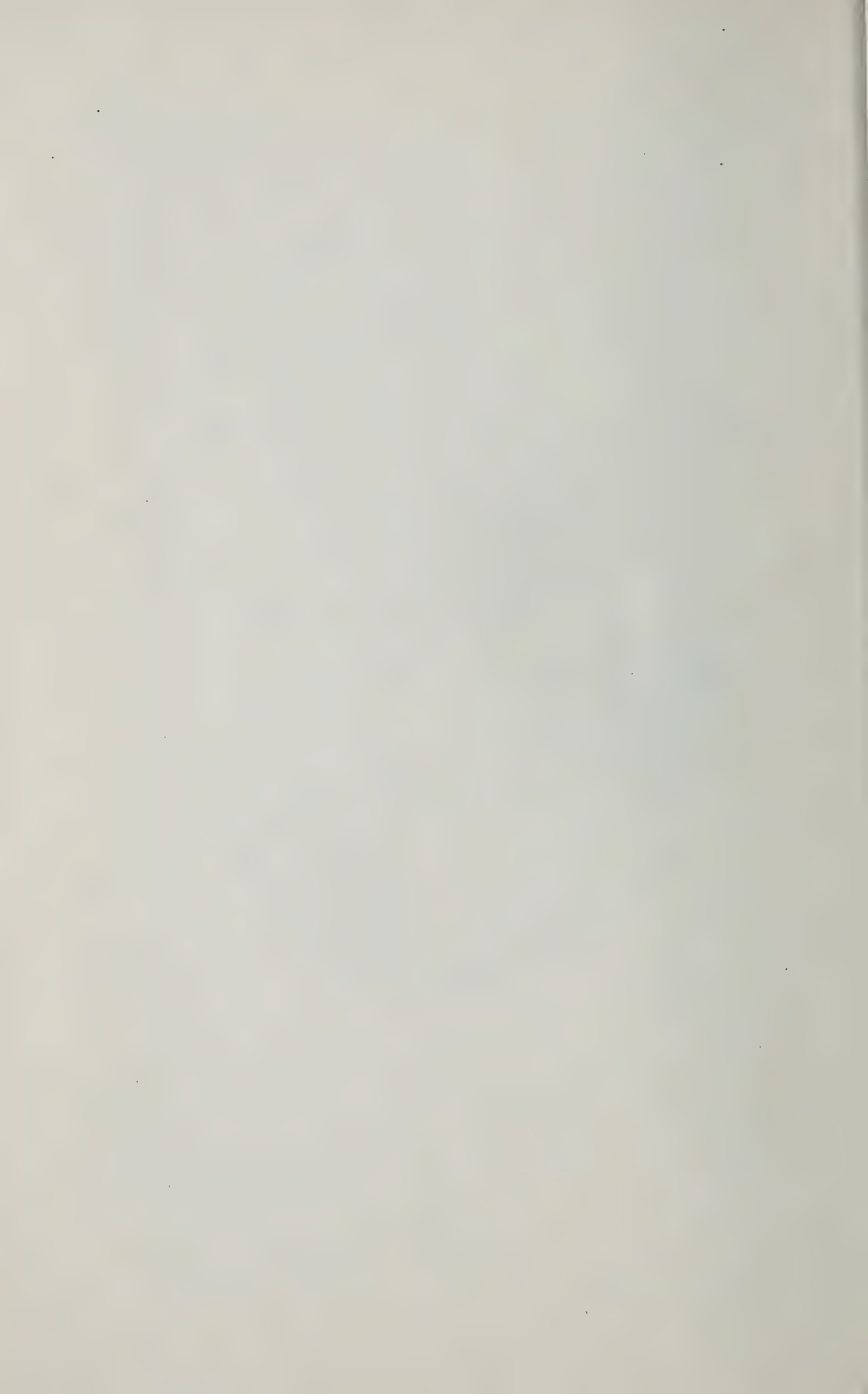
AM 31. MAI 1928

GEWIDMET

VON SCHRIFTLEITUNG UND VERLAG

DER

ZEITSCHRIFT FÜR KLINISCHE MEDIZIN

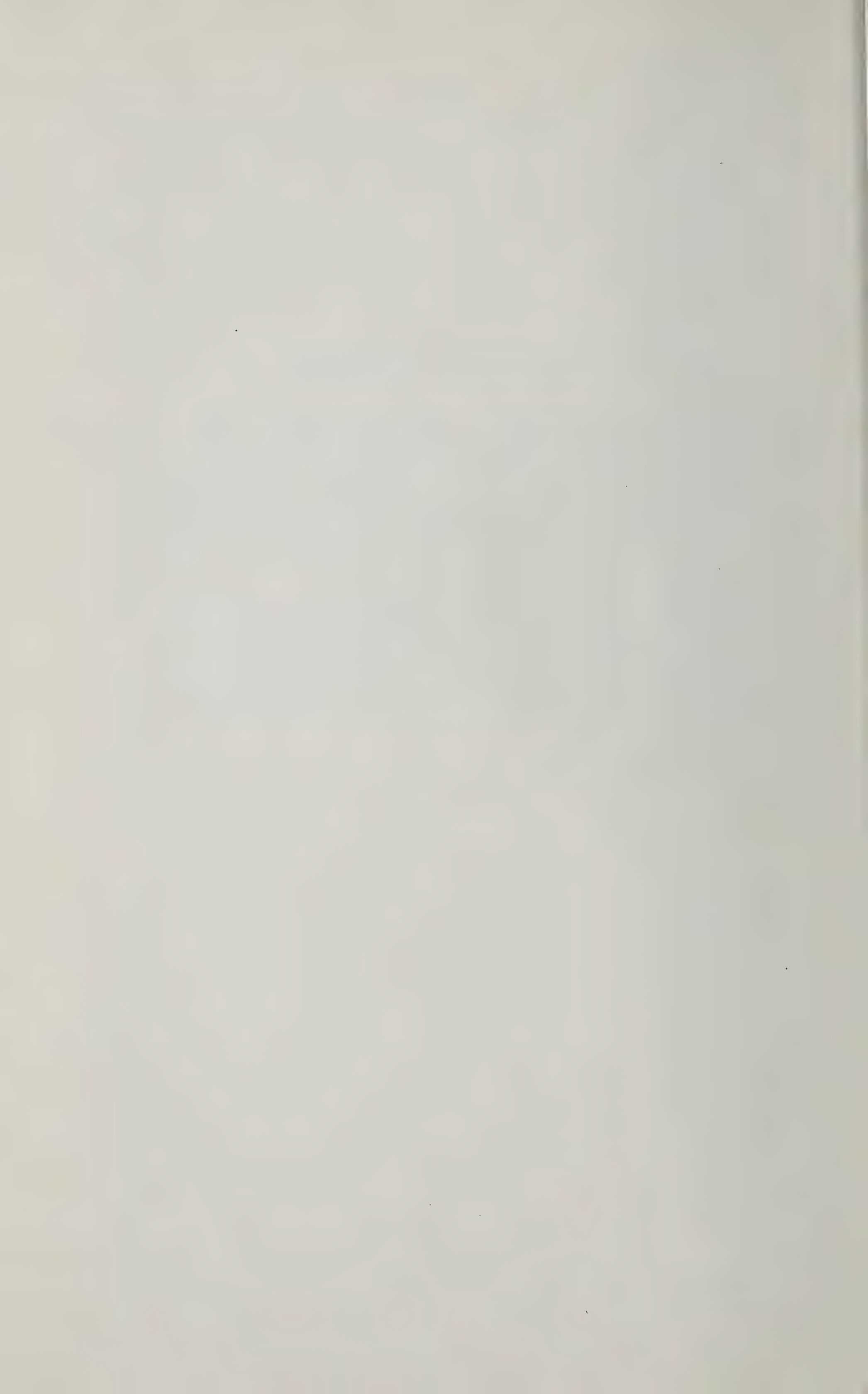


Friedrich Kraus zum 70. Geburtstag.

Eine Zeitschrift, die der Inneren Medizin gewidmet ist, darf an einem Gedenktage nicht vorbeigehen, den *Friedrich Kraus* feiert. Zu eng ist er mit ihrem Werden und ihrer heutigen Gestaltung verknüpft. Ein großer Gedanke zieht sich durch sein Lebenswerk, seine Anerkennung hat er zum großen Teil miterkämpft, ihn hat er in großartiger Synthese zusammengefaßt. Der Konstitutionsbegriff zählt ihn zu seinen Pathen.

Sein Haar ist weiß geworden, aber seine Arbeitskraft ungebrochen, seine leidenschaftliche Begeisterung für alles Wissen vom Menschen so stark wie je. So dürfen wir noch auf manche Arbeit hoffen, die er aus dem Schatze seiner Erfahrung und aus der Breite seines Wissens schöpfen wird. Unsere dankbaren Glückwünsche begleiten ihn an diesem Tage.

His



Die Schutzimpfung gegen Diphtherie.

Von
Prof. Dr. **A. Czerny**, Berlin.

Gegenwärtig wird in steigendem Maße die aktive Immunisierung gegen Diphtherie empfohlen. Ihr wird im Gegensatz zur passiven Immunisierung die lange Dauer der aktiv erworbenen Immunität zugesprochen. Um den Gegensatz zwischen der aktiven und passiven Immunisierung besonders kraß zu beleuchten, wird die Dauer der passiven Immunisierung so weit herabgesetzt, daß man es für zwecklos halten könnte, dieselbe anzuwenden. Demgegenüber erscheint es mir notwendig, darauf hinzuweisen, daß wir uns bereits darüber aussprechen können, was mit der passiven Immunisierung erreicht werden kann; daß wir uns dagegen bezüglich der Leistungsfähigkeit der aktiven Immunisierung noch sehr zurückhaltend verhalten müssen. Seit ca. 2 Dezennien werden bei uns stets die Geschwister von Kindern, die wegen Diphtherie in die Klinik eingebracht werden, passiv immunisiert. Wir haben niemals beobachtet, daß ein solches Kind anläßlich eines in der Familie vorkommenden Diphtheriefalles an Diphtherie erkrankt wäre. Es erscheint mir deshalb nicht statthaft, den Wert der passiven Immunisierung zu unterschätzen oder ihren Wert in Abrede zu stellen.

Im Falle der akuten Gefahr einer Diphtherieinfektion müssen wir die Anwendung der passiven Immunisierung befürworten. Dies schließt nicht aus, daß dort, wo keine akute Gefahr der Infektion vorliegt, auch die aktive Immunisierung vorgenommen werden kann. Sie erscheint gegenwärtig zulässig, seitdem die Technik der Herstellung von Toxinantitoxingemischen oder von Anatoxin so weit gediehen ist, daß die Schutzimpfung keine Gefahren mit sich bringt.

Es ist verständlich, daß sich in Zeiten, in welchen die Diphtherieerkrankungen sich häufen oder in malignen Formen auftreten, der Wunsch geltend macht, möglichst viele Kinder, wenn nicht alle, durch eine aktive Immunisierung vor der Erkrankung zu schützen. Mit Rücksicht auf die anscheinende Gefahrlosigkeit treten einzelne Autoren, wie *Degkwitz*, *Klotz*, und insbesondere amerikanische Ärzte für die allgemeine Durchführung der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie ein, um die Diphtherieerkrankung womöglich ebenso radikal zu beseitigen, wie es

mit der Vaccination gegenüber den Pocken gelungen ist. Schon *Behring*, von dem der Gedanke der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie herrührt, trug sich mit dem Gedanken, eine obligatorische Impfung aller Kinder gegen Diphtherie durchzuführen. Es erscheint mir wichtig, in diesem Zusammenhange darauf aufmerksam zu machen, daß in der Zeit, in der die passive Immunisierung gegen Diphtherie aufkam, manche Kliniker alle Kinder, die zur Aufnahme in das Krankenhaus gelangten, immunisieren ließen, um akzidentellen Diphtherieinfektionen vorzubeugen. Sehr erfahrene Kinderärzte, wie *Widerhofer* und *Steffen*, lehnten dies ab mit dem Hinweis, daß die Gefahr einer akzidentellen Diphtherieinfektion in Kinderkrankenhäusern nicht so groß sei, als daß sich ein solches Vorgehen begründen ließe. Gelegentlich eines Besuches der Pariser Kinderklinik unter *Hutinel* erfuhr ich, daß dort grundsätzlich alle Kinder, die mit Masern eingebracht werden, einer passiven Immunisierung gegen Diphtherie unterzogen werden. Begründet wurde diese Maßnahme mit dem Hinweise darauf, daß bei masernkranken Kindern nicht selten eine lavierte Diphtherie vorkomme, welche den Krankheitsverlauf maligen gestaltet. Es wurde mir berichtet, daß seitdem in der vorgenannten Weise vorgegangen wird, die Mortalität der Kinder an Masern abgenommen habe. Diese Angabe veranlaßte mich, auch an der unter meiner Leitung stehenden Kinderklinik auf der Masernabteilung die passive Immunisierung gegen Diphtherie konsequent durchführen zu lassen. Im übrigen wurde von der letzteren in der Klinik nur dann Gebrauch gemacht, wenn die Befürchtung einer Diphtherieinfektion der Kinder in einem Krankenzimmer aus irgendeiner Veranlassung akut geworden war.

Gegenwärtig wird die obligate passive Immunisierung gegen Diphtherie in Kinderkrankenhäusern, soviel ich weiß, nirgends mehr angewendet. Besonders bemerkenswert ist dies in den Säuglingsanstalten, wo die Furcht vor der Nasendiphtherie eine prophylaktische Immunisierung der Kinder gerechtfertigt erscheinen ließ. Man hat erkannt, daß solche Maßnahmen nicht notwendig sind.

Zu dem abnehmenden Interesse an der passiven Immunisierung der Kinder in Kinderkrankenhäusern steht die Forderung nach einer allgemeinen aktiven Immunisierung der Kinder gegen Diphtherie im auffallenden Gegensatz. Letztere ist eine Teilerscheinung einer zur Zeit vorherrschenden Anschauung, nach welcher wir danach streben müssen, die Kinder durch Schutzimpfungen vor Infektionskrankheiten zu bewahren. Das Kind der Zukunft soll nicht mehr den Krankheiten ausgesetzt sein, sondern soll dieselben nur in Form einer Schutzimpfung durchmachen. Wären wir soweit, so würde man sich nicht begnügen, die Kinder gegen Variola zu immunisieren, sondern man würde mit demselben Recht verlangen, daß man sie gegen Diphtherie, Scharlach,

Masern, Keuchhusten, Poliomyelitis, Cerebrospinalmeningitis, Tuberkulose usw. schützt. Die Kinder würden dabei vielfach mehr Schutzimpfungen zu erleiden haben, als sie unter natürlichen Verhältnissen an Infektionskrankheiten durchzumachen hätten. Dies kann nicht die Zukunftsaufgabe der Pädiatrie sein. Viel, wenn auch nicht erschöpfend, ist bisher nur der Einfluß der Vaccination studiert. Darnach müssen wir zugeben, daß der Vorteil der Pockenimmunität mit einigen Nachteilen für den Geimpften erworben wird. Die gesteigerte Krankheitsbereitschaft während des Ablaufs der Vaccination und der Einfluß auf latente konstitutionelle Anomalien sind bereits so weit studiert, daß wir für die Impfung zeitliche Kontraindikationen kennen. Es ist anzunehmen, daß jede Schutzimpfung anderer Art als die der Vaccination gleichfalls als kein indifferenter Eingriff in den Organismus betrachtet werden darf. Wir werden abwarten müssen, ob die aktive Diphtherieimmunisierung jederzeit bei jedem Kinde ohne Bedenken durchgeführt werden und ob sie auch unerwünschte Nebenwirkungen zeitigen kann. Dies veranlaßt mich, vorläufig nicht für eine allgemeine Einführung derselben einzutreten, sondern sie nur auf Gegenden und Zeiten zu beschränken, in denen sich die Diphtherie häufig und deletär bemerkbar macht. Überdies darf nicht vergessen werden, daß Giftfestigkeit noch nicht mit Immunität identisch zu sein braucht. Es darf auch nicht verschwiegen werden, daß zur Zeit noch keine Einigkeit über die Wahl der Methode bei der aktiven Diphtherieimmunisierung erzielt worden ist. Die Wahl der Methode jedem einzelnen Arzte zu überlassen, ist mit einer obligaten Einführung der Diphtherieschutzimpfung unvereinbar.

(Aus der Chirurgischen Universitätsklinik zu Leipzig. — Direktor: Geheimrat Prof. *Payr*.)

Über die chronische Infekt-Arthritis und ihre chirurgische Behandlung (Einspritzungsverfahren, Synovektomie usw.).

Von

E. Payr.

Es ist naheliegend, daß der Chirurg in einer Festgabe für einen Inneren Mediziner sich ein Grenzgebiet wählt. Ein solches ist die chronische Infektarthritis. Sie gehört bis heute fast ausschließlich in das Arbeitsgebiet des praktischen Arztes und Inneren Mediziners — ich glaube mit Unrecht. Man behandelt sie mit Medikamenten und Proteinkörpern, innerlich, subcutan, intravenös, mit Vaccinen. Man verwendet die Hyperämie in allen ihren Möglichkeiten daheim und in verschiedenen „Gelenkbädern", gebraucht überhaupt alles, was die physikalische Therapie zu geben vermag. Die Suche nach dem primären Infektionsherd mit dem führenden Doppelgespann Mandeln und Wurzelgranulom und dem Gefolge seltenerer Foci mit der selbstverständlichen Forderung der Bekämpfung, möglichst radikaler Beseitigung des als schuldig erkannten Organes durch den zugehörigen Fachmann hat ihren Weg aus dem Kreis der Fachinternisten zum allgemeinen Praktiker noch nicht in genügendem Maße gefunden. Aber auch dort, wo die Bedeutung derartiger versteckter Infektionsherde grundsätzlich richtig erkannt ist, fehlt es noch häufig an der notwendigen Zähigkeit, sämtliche in Frage kommenden Organe zu durchsuchen. Nicht selten wird ein Unschuldiger zur Strecke gebracht, nach dem Fehlschlage nichts weiteres unternommen. Die Bedeutung der oralen Sepsis für die Gelenkpathologie ist noch stark umstritten, es gibt zahlreiche leidenschaftliche Fürsprecher und Widersacher, aber nur ganz wenige, die sich ernstlich bemühen, durch Anstellung mühevoller und zeitraubender Untersuchungen (Histologie der Herde, bakteriologische Prüfung auf Anwesenheit von Keimen im Blut, genaueste Blutbilder, Verhalten der Senkungsgeschwindigkeit), Vergleiche zwischen den Befunden *vor* und *nach* der Herdausrottung und Kontrolle ihres Einflusses auf das klinische Bild, Klarheit in diese Lehre zu bringen (*Umber*, *Löwenhardt*, *Kuczynski*, *Hartzell*, *Billings*).

Die angeführten Maßnahmen genügen für einen großen Teil des Materiales, die leichteren, vielleicht auch die mittelschweren Fälle. *Für die schweren reichen sie nicht zu.* Hier setzt der tragische Konflikt ein.

Der Innere behandelt weiter, will die Schlacht nicht verloren geben, obwohl sie es für ihn bereits ist.

Wenn jemand sich ein Gelenk verletzt, sagen wir eine Verstauchung mit Bluterguß in die Gelenkhöhle sich zuzieht, fällt es niemand ein, einen inneren Mediziner zu holen. Der allgemeine Praktiker, wenn er irgend Bedenken hat, ruft den Chirurgen. Um wie viel einfacher und leichter ist die Aufgabe bei dieser traumatischen Gelenkschädigung zu lösen als bei einer schweren, schleichenden Infektarthritis! Und trotzdem werden bei dieser die zuständigen Fachleute in der Regel überhaupt nicht befragt. Wann wird der Chirurg zugezogen? Vielleicht einmal, um einen gar nicht zur Aufsaugung neigenden Erguß zu punktieren, dann erst vielleicht wieder in einem ganz aussichtslosen Stadium. Bei auf ein oder wenige Gelenke beschränkten Fällen erhalten wir einen kleinen Teil des Materiales im Stadium der abgeschlossenen Ankylose zur Plastik. Das ist alles.

Mancher Interne und allgemeine Praktiker stellt sich auch heute noch unter dem Chirurgen nur ein mit dem Messer arbeitendes Individuum vor, das über gar keine anderen Hilfsmittel verfügt, kein über die Operationssaalarbeit hinausgehendes Interesse hat.

Für eine blutige Operation sieht man aber zunächst keinen Angriffspunkt. Deshalb wird die Hilfe des Chirurgen für zwecklos gehalten. Und doch ist er vorhanden, viel öfter als man denkt. Manche schicken die Fälle, wenn sie am Ende ihres Könnens sind, zum Orthopäden. Von ihnen wird nicht selten der Versuch gemacht, Contractur und bereits erhebliche Versteifung des Gelenkes in Narkose mit Gewalt zu lösen. In der Regel — sehr begreiflicherweise — ist solches Beginnen von einer ganz offenkundigen Verschlechterung der Lage gefolgt, indem Hypertonie des Muskeln[1] — *Hartspann*, eine dem Volksmund entstammende treffliche Bezeichnung *A. Müllers* — und Schmerzen in erheblichem Maße gesteigert werden, so daß jeder ähnliche Versuch mit Entrüstung abgelehnt wird. Manche suchen das traurige Schicksal dieser Kranken durch einen entlastenden Schienenhülsenapparat zu bessern. Der Erfolg ist aber auch da ganz unsicher, indem bei sekundärer Arthritis deformans mit spitzen Randwucherungen die Gelenkkörper zahnradartig in der plastisch verdickten Synovialmembran scheuern. Manchmal ist nur durch völlige Ruhigstellung Schmerzfreiheit zu erzielen.

[1] Ich verweise auf die ausführliche „*Tonuspathologie der Gelenke*", die ich voriges Jahr in meinem Referat: Der heutige Stand der Gelenkchirurgie. Arch. f. klin. Chir. **148**. 1927 gegeben habe.

Der innere Mediziner und allgemeine Praktiker verfügen naturgemäß nicht über *die Methoden chirurgischer Gelenkbehandlung.* Woher sollte er sie kennen? Bei schwerer Infektarthritis liegt aber ein chirurgisch erkranktes Gelenk vor. Unter diesen Methoden verstehe ich zunächst keineswegs nur die großen operativen Eingriffe, sondern die *Lagerungsmethoden* auf schiefer Ebene (Semiflexion), die Technik des schmerzstillenden und der Kapselschrumpfung entgegenwirkenden *Streckverbandes*, die passive, vom Kranken selbst besorgte Gelenkbewegung in Bett und Krankenzimmer, die *örtliche Betäubung* der Gelenke, die Erzeugung eines *künstlichen Kapselhydrops* bei den trockenen Fällen, die Punktion bei den feuchten, die Einführung heilkräftiger Substanzen in das Gelenk, die den Hartspann bekämpfende Novocaindurchschwemmung von Muskel und Nerv u. v. a. Ja selbst die Bindenstauung verlangt so viel Erfahrung und feines Gefühl, daß sie viel öfter schlecht als richtig gemacht wird. Dann wird sie natürlich als unwirksam oder schädlich sogleich wieder aufgegeben.

Man verzichtet also bei einem auch heute noch vielfach als ,,primär-chronischer Gelenkrheumatismus" bezeichneten Leiden, das vielleicht gerade wegen dieses Namens (s. u.) der Inneren Medizin zugerechnet wird, auf unsere Mitarbeit, denkt vielleicht gar nicht an ihre Möglichkeit, weiß nichts von ihren Behelfen. Wenn die eingangs erwähnte innere Therapie vielleicht unter Mithilfe der Ausrottung des schuldtragenden Herdes nicht einen deutlichen Erfolg ergibt, ist meist der ganze übrige, viel zu lange verfolgte Heilplan eine ununterbrochene Kette von Fehlschlägen. Aus ihnen ergibt sich die von mir in einer größeren Arbeit über die Therapie der primären und sekundären Arthritis deformans geschilderte therapeutische Freudlosigkeit auf Grundlage der irrigen Vorstellung der ,,Unheilbarkeit" derartiger chronischer Gelenkleiden. Aber auch in unseren eigenen Reihen gibt es nur wenige, die sich mit Liebe dieses, wie ich zu zeigen hoffe, ungemein dankbaren Arbeitsgebietes annehmen, manche, bei denen das Interesse für Gelenkerkrankungen erst bei den großen blutigen Eingriffen beginnt. Ich glaube es ist besser, sich einmal über diese Fragen ruhig und möglichst objektiv auseinanderzusetzen, als die Behandlungsergebnisse des vorausgehenden Arztes mit allzu scharfer Kritik zu bedenken. Nichts liegt mir ferner als anzuklagen! Es ist ja, wie gerade *F. Kraus* auf anderem Gebiet so richtig gesagt hat, kein Kampf um den Kranken, sondern gegen die Krankheit. Es ist mir lieb, in einer nur von inneren Medizinern gelesenen Zeitschrift zu Wort zu kommen und meiner Überzeugung Ausdruck verleihen zu dürfen. *F. Kraus*, dem diese kleine Arbeit gewidmet ist, ist einer der chirurgenfreundlichen Internen, der stets neidlos die Grenzen der inneren Therapie gesehen und die Hilfeleistung der Schwester-

disziplin herangezogen hat. Dafür sei ihm heute von einem Fachvertreter der Chirurgie von Herzen gedankt.

Wir fassen alle bakteriell-toxischen Gelenkerkrankungen, mit Ausnahme der infektiösen Granulationsgeschwülste, unter dem Ausdruck *Infektarthritis* zusammen. Eine genaue Abgrenzung seiner Reichweite ist schwierig. Auch Ausgänge akuter Entzündungen zählen noch dazu. Vieles deckt sich mit dem früheren primär-chronischen Gelenkrheumatismus (Polyarthritis). Hier liegt, wie schon angedeutet, einer der Gründe, warum das einschlägige Krankenmaterial sich auch heute noch fast vollzählig auf den inneren Abteilungen der Krankenhäuser findet. Manche Formen sind noch fraglich. Die für endokrin angesehene *Periarthritis destruens Umbers* birgt vielleicht doch auch eine Infektquote (*Becker*), doch sind die bisherigen anatomischen Untersuchungen viel zu vereinzelt, um abschließende Urteile zu fällen. Zweifellos ist die Möglichkeit einer Kombination von Arthrosen mit Infektarthritis gegeben. Daß letztere in allen vorgeschrittenen Fällen eine *sekundäre* Arthritis deformans in dem von mir vor 2 Jahren aufgezeigten Sinn nach sich zieht, macht die ätiologische Erschließung solcher Gelenkfälle mit gleichzeitig und nebeneinander verlaufenden, an sich grundsätzlich verschiedenen krankhaften Veränderungen an den gelenkeigenen Geweben ungemein schwierig. Bei Besprechung einiger diagnostischer Behelfe wird sich ergeben, daß wir doch über eine ganze Anzahl von Untersuchungsmethoden verfügen, die uns über den Infektcharakter des Falles mit großer Wahrscheinlichkeit unterrichten. Auch die *Konstitutionspathologie der Gelenke*, die ich in der schon erwähnten Abhandlung erstmalig zu zeichnen versuchte, zeigt uns den *Lymphatiker* und Hypoplastiker mit seiner erhöhten Anfälligkeit gegenüber oftmals sich wiederholenden Infekten, besonders der oberen Luftwege mit der Neigung zu Gelenkschmerzen, Schwellung und Ergüssen unterscheidbar vom *Arthritiker* mit verminderter Widerstandsfähigkeit seiner Gelenke gegenüber Stoffwechselstörungen, mit seinem athletischen, plethorisch-pyknischen Habitus. Ganz besonders schwierig sind die Mischformen endokriner und chronischer Infektarthritis richtig zu deuten. Der oft sehr mühevolle *Streptokokkennachweis im Blut*, um den sich besonders *Umber* und seine Schüler sehr verdient gemacht haben, gibt den positiven Betrag des Einzelfalles.

Aber es gibt genug „reine“ Fälle, an denen wir unsere Heilpläne erproben können.

Auf *ein* oder nur wenige Gelenke beschränkte Erkrankungen sind gegenüber den polyartikulären durchaus nicht so selten wie man glaubt. Man kann einen *hypertrophischen* (feuchten) und einen *adhäsiv-schrumpfenden* (trockenen) Typus scheiden. Der erstere weist 2 Spielarten auf, eine mit erheblichem, ungemein hartnäckigem, auch nach wiederholter

Punktion wiederkehrendem Erguß, eine andere mit wenig Flüssigkeit innerhalb einer sehr verdickten, prall elastischen oder mehr schwammig-ödematösen Synovialhaut. Die fibröse Kapsel ist bei ihnen meist nur passiv (Überdehnung) beteiligt. Der Hauptsitz der Veränderungen sind Synovialmembran und subsynoviales Bindegewebe. Sie enthalten zum mindesten während des aktiven Stadiums Blutungen, Rundzelleninfiltrate, Bakteriennester, späterhin Nekrosen und Granulationsbezirke, in der Regel in ausgesprochener *Herdform*. Knorpel und knöcherne Gelenkkörper erhalten sich oft lange in leidlichem Zustand. Der histologische Streptokokkennachweis ist schwierig, aber wiederholt gelungen. Durch Narbenschrumpfung kann diese „*plastische Synovitis*" sekundär in den zweiten, mit schwerster Muskel- und Knochenatrophie einhergehenden, schließlich fast immer zu Ankylose führenden Typus übergehen. Er kann sich aber auch primär mit dieser Verlaufsart entwickeln.

Bei der trockenen Infektarthritis sind die *Verengerung des Kapselschlauches* durch narbige Schrumpfung mit Zusammenpressung der Gleitflächen, ihre Verschweißung durch einen zwischen sie kriechenden Pannus nach Knorpelusur, die Entwicklung intraartikularer Adhäsionen und eines periartikulären Schwielenmantels, der die Gelenkkörper von außen her wie eine eiserne Faust umschließt (Periarthritis), der wesentliche Inhalt der Veränderungen. Die bei dieser Art von Fällen viel rascher einsetzende sekundäre Arthritis deformans führt nicht nur zu zackigen und hakenförmigen, die Gelenkbewegung mechanisch sperrenden Randwucherungen, sondern auch allmählich zu erheblichen sphärischen Umstellungen der Gelenkkörperformen.

Frühzeitige *Contractur*, bei der feuchten Form vom hypertonischen Muskel aus in die Wege geleitet, bei der trockenen gleichzeitig in der Verkürzung von Kapsel und Bandapparat begründet, fehlt nur ganz selten.

Es war notwendig, etwas über die wesentlichsten pathologischen Veränderungen in den für eine chirurgische Behandlung in Frage kommenden Stadien zu sagen, da nur sie eine überzeugende Begründung für einen Erfolg versprechenden Heilplan geben können.

Praktisch am bedeutungsvollsten ist die Infektarthritis am *Knie* und an der *Hüfte* wegen der Bewegungsstörungen und ungehörigen Stellungen und deren Wirkung auf Gang und Körperhaltung. Sie sind zudem von den großen Körpergelenken weitaus am häufigsten erkrankt; ihnen folgen in rasch abnehmender Reihe Ellbogen, Schulter und oberes Sprunggelenk. Hand- und Fingergelenke sind allerdings bei der ausgesprochenen polyartikulären Form sehr häufig befallen, jedoch oftmals schon in das Ausgangsstadium (teilweise oder völlige Steife) mit Angewöhnung und Anpassung des Trägers an den Ausfall gekommen. Die Behandlung der schmerzhaften beiden großen Ge-

lenke mit immer stärkerer Funktionsstörung ist daher eine viel dringlichere Aufgabe. Ich werde mich deshalb vorwiegend auf sie beschränken, um so mehr, als auch meine persönlichen Erfahrungen an ihnen am größten sind.

Das *Kniegelenk* zeichnet sich überhaupt durch großen Formenreichtum an chronischen Erkrankungen aus. Die dick geschwollene Kapsel mit dem stark vorspringenden Recessus bei der feuchten Form macht auf den weniger Erfahrenen oft den Eindruck eines Fungus. Auch nicht ganz unerhebliche Ergüsse sind wegen der oft fingerdicken Kapselschwellung nicht immer ganz leicht nachzuweisen. Aber auch bei den Fällen, bei denen der Erguß durch seine Größe vorherrscht, die als „Hydrops" imponieren, findet sich stets eine erhebliche Kapselverdikkung, von der man sich nach gemachter Punktion leicht überzeugen kann. Die gleichfalls verdickten Fettkörper zu beiden Seiten des Kniescheibenbandes springen als elastische Kissen vor, sind gewöhnlich druckempfindlich. Die Beugecontractur alter Fälle erlaubt keine volle Streckung (155—160°). Von da ab kann das Gelenk meist bis annähernd zum rechten Winkel passiv und aktiv ohne größere Schmerzen gebeugt werden. Nicht selten sind leichte Grade von Valgusstellung, Subluxation und Außendrehung des Unterschenkels zu bemerken. Dann ist in der Regel auch das Beugungsausmaß wesentlich geringer. Der Gang ist stark hinkend.

Der adhäsiv-schrumpfende Typus sieht anders aus. Die äußeren Umrisse des Gelenkes sind weniger verändert, die Schwellung der Gelenkgegend ist geringer, deshalb der Kontrast gegenüber der geschwundenen Oberschenkelmuskulatur wenig auffallend. Die Kapsel fühlt sich derb und schwielig an. Beim Bewegungsversuch fühlt man gewöhnlich ein derbes Knirschen und Knarren. Er ist schmerzhaft. Das Bewegungsausmaß ist gewöhnlich sehr stark eingeschränkt, in Spätstadien auf wenige Winkelgrade gesunken.

Bemerkenswert ist die *häufige Doppelseitigkeit* der Erkrankung, besonders bei der feuchten Form. Sie hat manche veranlaßt, dieser sonst für Lues sprechenden Erscheinung ihren diagnostischen Wert abzusprechen, andere zur irrigen Annahme einer syphilitischen Gelenkerkrankung geführt. Daß alles Erforderliche geschehen muß, um diese Unterscheidung zu treffen, ist selbstverständlich (s. u.). Es ist mir aufgefallen, daß bei Infektarthritis beider Kniegelenke so gut wie immer auch andere, meist der oberen Gliedmasse befallen sind. Das ist bei Arthrolues zum mindesten ungewöhnlich. Dasselbe gilt auch für die doppelseitige Erkrankung der Hüfte. Es ist ferner nicht unwichtig, daß bei doppelseitiger Infektarthritis der großen Gelenke gewöhnlich entweder beide Hüften *oder* beide Kniegelenke erkrankt sind. Nur bei den allerschwersten, nahezu alle Körpergelenke, vor allem auch die Wirbelsäule

ergreifenden, rasch ankylosierenden Formen sind Hüfte und Knie in der Regel gleichzeitig ergriffen.

Wesentlich anders spielt sich die Erkrankung an der *Hüfte* ab. Auch hier liegt primär eine Synovitis mit den geschilderten Veränderungen vor. Jedenfalls ist die feuchte Form nur eine vorübergehende Episode. Der weitere Verlauf an einem Kugelgelenk ist ein anderer als an einem Scharnier. Der Erguß bleibt viel geringfügiger, das plastische Stadium der Synovitits setzt viel früher ein. Die dreiachsige Beweglichkeit wird zeitiger gestört als die einachsige. Wegen des Achsenverlustes des Gelenkspieles beginnt die sekundäre Deformierung der Gelenkkörper rascher. Randwucherungen, *Beuge-* und *Adductionscontractur* engen die Gelenkbeweglichkeit weiterhin ein. Nur gewisse Werte von Beugung und Streckung bleiben durch längere Zeit erhalten, während die Drehbewegungen schon frühzeitig völlig ausscheiden. Deformität und schlechter, stark hinkender Gang sind viel bedeutender als am Knie. Die Schmerzen sind bei spitzen und zackigen Osteophyten an Kopf und Pfanne sehr erheblich. Diese fräsen wie ein Zahnrad in der entzündeten Synovialhaut. Deshalb nützt bei solcher Lage auch der sonst so nützliche Hessingapparat nur wenig oder gar nicht. Der Deckknorpel des Kopfes geht frühzeitig zugrunde, die entzündlichen Veränderungen greifen auf die Spongiosa des Kopfes über. Hier herrscht also die *Osteoarthritis* vor. Deshalb sind Verwechslungen mit der primären Arthritis deformans an der Tagesordnung, obwohl die Erkrankung hier wie am Knie in viel früherer Lebensperiode auftritt als jene im Durchschnitt es zu tun pflegt. Atrophie der Glutaei ist viel früher nachweisbar. Das Röntgenbild, bei dem nicht die radienvergrößernde Pilzform der nach der medialen Seite herabgesunkenen Kopfkappe, sondern die „Stahlhelm- und Stechapfelform“, manchmal eine scharfe Zuspitzung des Kopfes in Erscheinung tritt, erlaubt dem Erfahrenen durch den scharfzackigen Osteophyten oft auf den ersten Blick die Scheidung. Über den Schmerz wird viel mehr geklagt als über die Steife. Die Contractur stellt sich viel früher ein als bei der genuinen Arthritis deformans. Die Infektarthritis führt hier so gut wie immer zu völliger, erst fibröser, dann knöcherner Steife. Abgesehen von der Doppelseitigkeit mit deutlichem Vorsprung eines Gelenkes nach Schwere der Veränderungen sind die übrigen Körpergelenke in der Mehrzahl der Fälle in Ordnung. In meinem Material hat das weibliche Geschlecht stark das Übergewicht.

Diagnostisches. Genaueste histologische, bakteriologische und serologische Untersuchungen erreichbarer Punktate sind selbstverständlich, ebenso der Tierversuch beim leisesten Verdacht auf Tuberkulose. In solchen Fällen bedienen wir uns auch des *Tebeprotins.* Daß die WaR. in der Gelenkflüssigkeit nicht selten bei negativem Befund im Blut positiv ausfällt, ist bekannt (*Reschke*), von uns wiederholt bestätigt. In vielen

Fällen ist Flüssigkeit mit der Punktionsnadel nicht zu erhalten, die Regel beim adhäsiv-schrumpfenden Typ. Deshalb machen wir in allen irgend zweifelhaften Fällen immer reichlicher Gebrauch von der *Probeexcision* aus der Kapsel, d. h. der Synovialmembran, ein Vorgang, der zur Klärung fraglicher tuberkulöser Fälle auch von anderen (*Enderlen*, *Kappis*, *Flörcken*, *Burckhardt*) warm empfohlen ist. Besonders beim Rheumatismus tuberculosus ist das Verfahren wertvoll. Bei der Infektarthritis ergeben sich meist die an früherer Stelle geschilderten Befunde ganz typisch.

Sie stellt ein ungefährliches Beginnen dar, wird stets unter örtlicher Betäubung ausgeführt. Man erhält zudem einen wenn auch nur beschränkten Einblick in das Gelenk, gewinnt manchmal sonst nicht erhältliche Gelenkflüssigkeit für wichtige Untersuchungen (WaR.) Merkwürdigerweise wird zuweilen auch der Krankheitsverlauf durch den kleinen Eingriff auffallend günstig beeinflußt. Die fibröse Kapsel wird, wie auch die Haut, sorgfältig vernäht, der Defekt in der plastisch verdickten Synovialhaut kann offenbleiben. Gar manche für Tuberkulose gehaltenen Fälle werden durch diese so einfache Maßnahme vor jahrelanger, sozial tief einschneidender Heliotherapie im Hochgebirge bewahrt. Ich habe schon wiederholt auf die sehr häufige Verwechslung zwischen dieser und der chronischen Infektarthritis hingewiesen. Schade, daß der Eingriff am Hüftgelenk, wo wir ihn gerade sehr notwendig brauchen würden, für eine diagnostische Maßnahme zu groß ist.

Die *Hauttemperatur* über dem Gelenk, stets mit dem Hautthermometer gemessen, ist zum mindesten während des aktiven Stadiums nicht unwesentlich erhöht, zuweilen um 2—3° und mehr. Es erfolgt deutlicher Anstieg nach Reizmassage, Gelenkgebrauch, *Röntgenreizbestrahlung* (nach dieser nicht selten auch Rötung) (*Fründ*, *Verf.*). Im atrophischen Stadium ergeben sich oft niedrigere Werte als auf der gesunden Seite, zuweilen auch bei frischeren Fällen mit starker ödematöser Verdickung der Gelenkkapsel und bei stark gespanntem Hydrops. Alle in unserer Klinik auf meine Veranlassung ausgearbeiteten Methoden (*Kuntzen*) zur Erkennung der „*ruhenden Infektion*“ werden herangezogen.

Von dem hohen Werte der *Blutuntersuchungen* haben wir schon kurz gehört. Das Gesamtblutbild gibt oft wertvolle Hinweise, wie auch die Senkungsgeschwindigkeit. *Die zu Ankylose neigenden Fälle* zeigen in der Mehrzahl eine erhebliche *Lymphocytose* (*Verf.*, *Boysen*); sie gehören wahrscheinlich dem lymphatischen Konstitutionstyp an.

Auf eine kräftige Proteinkörperdosis (z. B. Novoprotin) folgt zuweilen eine sehr deutliche *örtliche Reaktion* an den kranken Gelenken. Ebenso lege ich Wert auf eine solche nach *diagnostischen Maßnahmen* an den für schuldtragend gehaltenen Primärherden (z. B. Ausquet-

schung der Mandeln). Ich habe wiederholt Vermehrung der Schmerzen, Einschränkung der Beweglichkeit durch vermehrte Muskelstarre und Gelenkschwellung bei leichtem Temperaturanstieg gesehen. Die Erscheinungen setzen oft schon nach wenigen Stunden ein, klingen meist im Laufe des 2. Tages wieder ab. Ähnliches habe ich nach Sondierung von Zahnfisteln, Punktion der Kieferhöhle, energischer Massage der Prostata, gynäkologischer Untersuchung gesehen.

Das *Röntgenverfahren* wird natürlich in jedem Fall herangezogen. Gelegentlich bedienen wir uns bei der feuchten Form am Kniegelenk der Sauerstoffüllung, die manchmal hypertrophische Zotten und Fettfalten, Kapselverdickungen und feinere Veränderungen an der Oberfläche der Gelenkkörper besser zur Anschauung bringt, vor allem über erhaltene Reste des verlöteten und geschrumpften Kapselschlauches wertvolle Auskunft gibt (*Verf.*). Vielleicht wird man für manche Fälle mit einer Kontrastfüllung mit 10% Jodnatriumlösung etwas weiter kommen.

Aber auch sonst sind die Befunde ungemein wichtig (fleckige Atrophie, Cystenbildung, Verdichtung, Art, Form und Sitz der Randwucherungen, Verknöcherungen von Kapsel und Bändern, Kalkherde, Verkennung der Verschattungen der Kapsel durch Ablagerung von Eisenpigment bei Blutergelenken usw.). Jedes Gelenk hat seine besonderen Typen von Röntgenbefunden. Ihre eingehende diagnostische und differentialdiagnostische Verwertung würde eine Abhandlung für sich fordern.

Der chirurgische Heilplan. A. Ohne größere chirurgische Eingriffe:

1. *Beseitigung des primären*, als schuldtragend angesehenen *Infektionsherdes*, oder auch anderer, wenn solche zu finden sind (Tonsillen, Nebenhöhlen, Ohr, Alveolen, Harnwege, einschließlich Prostata und Samenbläschen, weibliches Genitale, Mastdarm, Pyodermieen). Es empfiehlt sich eine 6—8wöchentliche Wartezeit bis zum Beginn einer energischen örtlichen Gelenk-Behandlung verstreichen zu lassen.

2. *Schmerzstillende Behandlung* der Gelenkkapseln und Gelenkhöhle (Anästhesierung), *Punktion* des Ergusses bei der feuchten Form. Antiseptische Dauerfüllung des Gelenkes.

3. Schaffung eines *künstlichen Hydrops* bei der trockenen Form, Maßnahmen zur Erweichung und Wiederentfaltung der geschrumpften Kapsel und zur Lösung der Adhäsionen innerhalb des Gelenkes (Vorsicht wegen Wiederaufflackern des Infektes). Bei übergroßer Empfindlichkeit des Gelenkes Leitungsanästhesie (N. ischiadicus) oder wiederholte Röntgentiefenbestrahlungen.

4. *Bekämpfung des Hartspannes* der Muskeln; Hyperämie, Massage, Anästhesierung von Muskel und Nerv.

5. Ganz allmähliche und vorsichtige — erst wenn das Gelenk wesentlich unempfindlicher geworden ist — *Beseitigung der Contracturen, Fehl-*

stellungen durch Lagerungsapparate, Extensionsverbände, elastische Züge, manchmal Zurechtstellung nach vorheriger Novocaindurchspritzung der Muskeln (ausnahmsweise in Narkose), in manchen Fällen durch Teno- oder Myotomie (Adductoren).

6. Bäderbehandlung, evtl. im Badeort, Muskelpflege durch Massage und aktive Übungen, Medikomechanik in Pendelapparaten zur Anregung einer regenerativen Nearthrose — sie haben erst jetzt Aussicht auf Erfolg.

7. Verordnung eines entlastenden *Schienenhülsenapparates*, wenn nötig mit gleichzeitiger Extension oder von Vorrichtungen zur weiteren Korrektur unvollständig behobener Contracturen und Fehlstellungen.

8. Heranziehung des Kranken zu *aktiver, muskelerholender Arbeit* durch geeigneten Sport, Übungen aller Art zur Ertüchtigung des ganzen Körpers und zur Abhärtung.

B. Größere chirurgische Eingriffe:

1. Die *Synovektomie*, bei noch erhaltener Teilbeweglichkeit des Gelenkes, nicht zu schweren Formveränderungen der Gelenkkörper. Am Hüftgelenk Resektion oder teilweise Entfernung, Glättung des mißgestalteten Schenkelkopfes mit gleichzeitiger Ausschneidung der plastisch verdickten Synovialmembran. In manchen Fällen von wiederkehrendem Erguß bei fehlender starker Verdickung bewährt sich ein von mir empfohlenes Verfahren, das *Kapselfenster* am Kniegelenk, ausgezeichnet, das in der Ausschneidung eines halbhandflächengroßen Stückes aus dem Recessus besteht. Die Kapselränder werden an den Vastus medialis so angenäht, daß der Defekt klaffend erhalten wird. Es wird dadurch eine aufsaugende Wundfläche zwischen den Muskeln geschaffen.

2. *Gelenkplastik* bei nahezu oder völlig erfolgter Versteifung in den hierfür geeigneten Fällen.

3. Stellungsverbessernde *Osteomieen* bei für die Plastik nicht geeigneten Fällen, in der Regel erst bei bereits eingetretener Ankylose, gelegentlich aber auch bei noch etwas beweglichem und schmerzhaftem Gelenk (Hüfte).

4. Ausnahmsweise *Gelenkbindung* (Arthrodese) mit dem Ziel einer schmerzlosen Steife in der für das jeweilige Gelenk günstigsten Stellung. In manchen Fällen läßt sich dies auch durch einen völlig feststellenden Gipsverband erreichen, in anderen erreicht man sein Ziel schneller durch den Eingriff, der vor allem auch den Krankheitsherd im Gelenk beseitigt. Er kommt in Frage bei hochgradigem Muskelschwund, berechtigtem Zweifel an einer aktiven Mitarbeit des Kranken zur Schaffung einer brauchbaren Nearthrose, vor allem bei Vielsitz des Gelenkleidens.

5. Gleichfalls in ganz seltenen Fällen kommt die *Absetzung* eines kleineren, durch Infektarthritis schwer geschädigten Gliedmaßenabschnittes ohne Aussicht auf Heilung durch konservatives Vorgehen in

Betracht (z. B. an den zahlreichen Gelenken der Fußwurzel). Pirogoff oder Unterschenkelamputation mit guter Prothese bedeuten für solche Fälle eine Erlösung von jahrelangem Leiden.

Schmerzstillende Behandlung ist eine Hauptforderung des ganzen Heilplanes. Gelingt es uns, sie zu erfüllen, so haben wir das Vertrauen des Kranken gewonnen; er unterzieht sich dann gern den weiteren Maßnahmen. Chronisch entzündete Gelenke schmerzlos zu machen, ist eine hohe Kunst, erfordert viel Zeit und Mühe, die sich aber durch geradezu erstaunliche Erfolge lohnen. Unsere sämtlichen Behandlungsarten müssen sich diesem obersten Grundsatz anpassen, wenn sie nicht einem Mißerfolg ausgesetzt sein sollen.

Zur Anzeigestellung. Hier sind 2 bedeutsame Fragen zu scheiden: 1. wann und in welchen Fällen ist eine chirurgische Behandlung notwendig? und 2. unter welcher Voraussetzung hat sie noch Aussicht auf Erfolg im Sinne eines funktionell brauchbaren Gelenkes?

Die erstere ist viel schwieriger zu beantworten als die letztere. Es kann sich natürlich nicht um den Zeitpunkt der Zuziehung des Chirurgen durch den praktischen Arzt, sondern bloß um *Erscheinungen und Verlaufsart* handeln, die sein Eingreifen wünschenswert machen. Mit dem Begriff „leichterer und schwererer" Fall ist natürlich keine eindeutige Abgrenzung verbunden. Daß für einen ganz erheblichen Teil des Gesamtmateriales die eingangs kurz erwähnten üblichen Methoden der praktischen Medizin genügen, steht außer Frage. Bei allen mit den dort geschilderten Behandlungsarten nicht zum Erfolg zu führenden Fällen beginnt das Trauerspiel eines Kampfes zwischen Bewegungsversuch auf der einen und Schmerz mit Hartspann auf der anderen Seite, zwischen Fehlstellung und brauchbarer Gelenklage und -gestalt mit dem zugehörigen qualvollen Wechselspiel zwischen Hoffnung und Entsagung. Das sind die Fälle, in denen wir berufen sind, mit unseren Erfahrungen und Behelfen auf dem Gebiet der Gelenkchirurgie einzugreifen, sei es, um einen sonst überhaupt therapeutisch nicht mehr ansprechenden Fall zu gutem oder doch leidlichem Abschluß zu führen, sei es, um eine jahrelange Behandlung auf Monate, ja manchmal auf Wochen abzukürzen.

Wenn sich Ergüsse nicht aufsaugen, die Kapselschwellung nicht abnimmt, die Schmerzen nicht weichen, das Gelenk immer steifer und unbeweglicher wird, sich statt des erhofften Fortschrittes Rückfälle zeigen, zum mindesten bei jeder irgend energischen Maßnahme Verschlimmerungen kommen, dann sollen unsere Methoden nicht länger dem Kranken vorenthalten werden. Grundsätzlich sollte eigentlich jede chronische Infektarthritis chirurgisch behandelt werden, da sich solcher Art meist eine bedeutende Abkürzung des Heilverfahrens erzielen ließe. Das ist natürlich ein frommer Wunsch, wird es voraussichtlich auch lange Zeit

bleiben. Nur gegen jene durch Monate und Jahre fortgesetzte Behandlung mit leider oft ungenügenden und untauglichen Mitteln soll Einspruch erhoben werden. Ich will nur einige Gesichtspunkte für die Voraussetzungen geben, die in ansteigender Reihe immer dringlicher unser Fach zur Mithilfe rufen sollen:

1. Wenn der oder die primären Infektionsherde entdeckt und unschädlich gemacht worden sind, sich auch nach entsprechender Wartezeit keine irgend erhebliche Besserung zeigt;

2. wenn sich bei genauester Nachsuche kein primärer Infektionsherd ermitteln läßt und dementsprechend die Angriffspunkte des Internen problematisch sind;

3. wenn Hyperämie, Medikamente, Proteinkörper, Vaccinen keinerlei Erfolg geben;

4. wenn jeder Versuch einer medikomechanischen Behandlung vermehrten Schmerz und Hartspann erzeugt, die andauernden Schmerzen ständigen Gebrauch von schmerzstillenden Mitteln verlangen;

5. wenn das Krankheitsbild progressiv ist, immer neue Gelenke ergriffen werden, die Erscheinungen in den einzelnen erkrankten ernster werden, das Allgemeinbefinden in Mitleidenschaft gezogen wird;

6. wenn die Leistungen des oder der erkrankten Gelenke immer schlechter werden, so daß sich Berufsunfähigkeit, dauerndes Krankenlager ergeben, offenkundiges Siechtum sich vorbereitet, sich Komplikationen verschiedenster Art einstellen.

Es ist leider nicht in Abrede zu stellen, daß wir Chirurgen eine ganze Anzahl von Fällen in diesen letzteren, sehr unerfreulichen Stadien ihrer Krankheit zu sehen bekommen, eine ebenso lange als traurige Vorgeschichte anhören müssen, die von den vergeblichen Behandlungsversuchen, den nutzlos getragenen Apparaten, der Zahl der verschiedenen besuchten Badeorte, der Mitwirkung der Laienmedizin berichtet, die zum Schluß die völlige Hoffnungslosigkeit des Falles und die Resignation des Kranken betont. Ganz typisch ist in neuerer Zeit die völlige Obliteration der subcutanen Cubitalvenen, dank der zahlreichen Einspritzungen der Endovenisten.

Es darf auch nicht verschwiegen werden, daß in einer erheblichen Zahl von Fällen eine Nachsuche nach einem primären Infektionsherd bisher überhaupt nicht erfolgt, in anderen viel zu spät in die Wege geleitet worden ist, wieder andere, bei denen sie mit ungeeigneten Mitteln und von fachlich nicht genügend unterrichteten Ärzten angestellt worden ist. Man ist immer wieder erstaunt, Kranke aus den ersten Gesellschaftskreisen zu sehen, bei denen trotz jahrelanger schwerer Gelenkleiden die Mandeln niemals nachgesehen worden sind, bei denen schon der erste Versuch der Auspressung dicke Eiterpfröpfe oder flüssigen Eiter ergibt. Die längst bekannte Tatsache, daß gerade kleine, tief in ihrer Nische

liegende Tonsillen oft die Träger bösartigen Streptokokkenmateriales sind, ist offenbar noch ganz ungenügend in den Besitzstand des allgemeinen Praktikers übergegangen. Ebenso bemerkenswert ist, daß auch bei multiplen Gelenkerkrankungen an Infektarthritis, die schon zu einer großen Zahl von Ankylosen geführt hat, die auch noch spät ausgeführte Radikalbehandlung des Infektionsherdes, wo immer er sich finden mag, für die noch nicht im Abschlußstadium befindlichen Gelenke noch einen Gewinn bedeutet. Die Anzeigestellung des Chirurgen hat sich also auch mit diesem Problem, so spät der Zeitpunkt immer sein mag, nachdrücklichst zu befassen.

Welches sind nun die Bedingungen, unter welchen auch die chirurgische Gelenkbehandlung nicht mehr viel Aussicht auf funktionellen Erfolg bietet, für den zugehörigen Fall also zu spät kommt?

1. Der Kranke soll sich *in einer Verfassung* befinden, daß er von der Wiederkehr der Funktion in seinen kranken Gelenken tatsächlich noch Nutzen hat. Ein mit Steife einer ganzen Zahl von Gelenken bettlägerig gewordener Patient hat nichts davon, wenn man ihm sein Kniegelenk wieder gebrauchsfähig macht. Die Fälle mit gleichzeitiger Steife der Wirbelsäule bilden insofern eine Ausnahme, als es mir wiederholt gelungen ist, solche durch *Plastik an beiden Hüftgelenken* wieder *gehfähig* zu machen.

2. Die *Muskulatur* der zu behandelnden Gelenke soll nicht jene allerschwersten Grade von Atrophie erreicht haben, welche auch bei gutem Gelingen der örtlichen Gelenkbehandlung den Ausbau und die Erhaltung des Erfolges in Frage stellen. Es ist zweifellos, daß die *Funktion* den von uns in die Wege geleiteten Erfolg erst zur vollen Reife kommen läßt.

3. Der Kranke soll nicht durch seine Schmerzen an den Gebrauch von *Narkoticis* dermaßen gewöhnt sein, daß der „Hunger" nach ihnen ein krankhafter geworden, sein Willen zu aktiver Mitarbeit gebrochen ist. Aber auch ohne diesen Arzneischaden soll das Nervensystem nicht so schwer erschöpft sein, daß wir ein willenloses, duldendes Menschenkind ohne Glauben und Vertrauen auf eine bessere Zukunft vor uns haben. Leider befinden sich viele Kranke in diesem beklagenswerten Zustand.

4. Die *inneren Organe* sollen funktionstüchtig sein; schwere Veränderungen am Herzen, den Nieren, den blutbereitenden Organen als Folge der chronischen Sepsis lassen den Erfolg einer örtlichen, besonders aber einer operativen Behandlung sehr fraglich erscheinen. Ebenso sind schwere Stoffwechselstörungen zu bewerten. Es sei auch auf das häufige Vorkommen von Nieren- und Gallensteinen bei wegen chronischer Gelenkleiden monate- und jahrelang Bettlägerigen hingewiesen.

5. Die Voraussetzungen für eine sachgemäße, durch genügend lange Zeit fortgesetzte *Nachbehandlung* müssen erfüllt sein, damit das chirurgische Heilverfahren nicht mittwegs zum Erfolge gehemmt wird. Zeit-

befristungen sind ganz untunlich. Für die Mittel zu einem ausreichenden Krankenhausaufenthalt muß gesorgt sein. Die Kassenunterstützung ist bei solchen langfristig Kranken oft bald genug abgelaufen. Auch alle jene Behelfe (z. B. Hessingapparat), die während des Frühstadiums sich als völlig wirkungslos erwiesen hatten, haben gerade nach der Durchführung des chirurgischen Heilverfahrens Bedeutung für den weiteren Ausbau des Erfolges.

Dagegen bedeutet Vielsitz der Gelenkerkrankung kein grundsätzliches Hindernis gegen unsere Behandlung, da einmal mehrere Gelenke nacheinander in Angriff genommen werden können, interessanterweise der Eingriff an *einem* nicht selten eine erfreuliche günstige Auswirkung auf andere nichtoperierte erweist.

Was nun die beiden *Haupttypen* und ihre *Stadien*, die *beiden* von uns ins Auge gefaßten *großen Gelenke*, das Verhältnis zwischen *unblutigem Vorgehen* und den *großen Eingriffen* anbelangt, so ist folgendes zu sagen: der feuchte Typus mit seiner besser erhaltenen Gelenkbeweglichkeit und teilweisen Gebrauchsfähigkeit, seinen geringeren Schmerzen ist selbstverständlich ein wesentlich günstigeres Angriffsobjekt für unsere Behandlung, als der trockene. Es ist viel leichter einen Erguß zu bekämpfen, als eine verödete, narbig geschrumpfte Gelenkkapsel wieder zu entfalten! Die übrigen spärlichen chirurgischen Behandlungsversuche (s. u.) haben sich auch tatsächlich vorwiegend den ersteren gewählt, fast immer den letzteren ausgeschlossen. Es ist aber ein Unrecht, bei diesen in der Regel zu völliger Steife führenden, viel schmerzhafteren Fällen, die ohne Hilfe einem beklagenswerten Siechtum preisgegeben sind, sich im Hintergrund zu halten. Gerade durch die Schwierigkeit wird die Aufgabe bei ihnen um so reizvoller. Am günstigsten sind die Fälle mit hartnäckigen, auch nach wiederholter Punktion rasch wiederkehrenden Ergüssen; weniger schon jene mit ganz geringem oder fehlendem Gelenkerguß, jedoch sehr erheblicher plastischer Kapselschwellung, mit starker Hypertrophie der subsynovialen Fettkörper. Die *Zottengelenke* auf chronisch-entzündlicher Grundlage — auch sie werden leider vielfach als typische Teilerscheinung der primären Arthritis deformans angesehen — stehen etwa in der Mitte. Das gilt im wesentlichen für das *Kniegelenk*. Bei vielen nicht zu vorgeschrittenen Fällen kommen wir mit dem noch zu schildernden *Einspritzungsverfahren* zum Ziel — manchmal erst nach langer Zeit. Erhebliche Grade von *Beugecontractur*, besonders durch Verödung und Schrumpfung der hinteren Kapseltasche mitbedingt, sind als erschwerend anzusehen, aber kein unüberwindliches Hindernis.

Rein muskuläre Contractur verschwindet in nicht zu vorgeschrittenen Stadien durch Behebung der entzündlichen Veränderungen in der Synovialmembran von selbst während der Übungsbehandlung. In älteren Fällen ist auch eine kolloidale Verfestigung des Muskels mit nachfolgen-

der Bindegewebsverdichtung und anatomischer Verkürzung eingetreten, die nur narbenerweichenden oder mechanisch dehnenden Maßnahmen weicht, gelegentlich die *plastische Verlängerung* der zugehörigen Sehnen verlangt. Nicht anders zu bekämpfende Ergüsse, hohe Grade von Kapselverdickung, Wackeln eines Scharniergelenkes infolge von Überdehnung von Kapsel und Bändern, sekundäre Arthritis deformans in Form von Randwucherungen verlangen die *Synovektomie.* Sie ist das aussichtsreiche Verfahren der Wahl bei der feuchten Form. Bei der trockenen genügt sie nicht immer.

Ihre *Begründung* ergibt sich fast von selbst. Die Synovialhaut ist der zweite Infektionsherd, die Metastase. Die erregenden Keime sind innerhalb eines dicken plastischen Gewebsmantels so fest verankert, daß sie vom Gelenk aus bei vorgeschrittenen Fällen auch durch Dauerantisepsis nicht unschädlich gemacht werden können. Bei beginnender narbiger Schrumpfung ist die Umklammerung der Gelenkenden in anderer Weise nicht zu lösen. Energische mechanische Maßnahmen verursachen ein Wiederaufflackern der Entzündung. Auch die sekundäre Arthritis deformans kann nur durch Befreiung des Gelenkes und Wiederkehr des Gelenkspieles mit Aussicht auf Erfolg bekämpft werden. Das Zottengelenk ist ein ganz vorzügliches Objekt für die Synovektomie. Die oft geäußerte Befürchtung, daß bei ihr die Gefahr einer *Infektion des sehr großen Wundgebietes bestände,* bestätigte sich nach unseren und anderer Erfahrungen glücklicherweise nicht. Der Heilungsverlauf ist in der Regel ein völlig glatter. Ein Hauptgewinn ist die nach kürzester Zeit schon bemerkbare *Schmerzlosigkeit des Gelenkes,* die nunmehr rasche Bewegungsaufnahme erlaubt. Bei der adhäsiv-schrumpfenden Form entscheiden oft schon ein paar Versuche, durch anästhesierende Einspritzungen den verengten Kapselschlauch wieder zu entfalten, über die Aussichten des Verfahrens. Vor gewaltsamen Bewegungsmaßnahmen des erstarrten Gelenkes in Narkose kann ich nicht nachdrücklich genug warnen. Es ist als ob man Öl ins Feuer gießen würde. Solche rebellische Fälle sind nur durch das Messer zu beherrschen. Wenn sich neben der Kapselverödung und Schrumpfung und der adhäsiven Ausfüllung des Gelenkspaltes auch narbige Verdichtung und Elastizitätsverlust in der fibrösen Kapsel eingestellt hat, ausgedehnte periartikuläre Schwielen vorhanden sind, so muß auch die fibröse Kapsel mit den sie umgebenden verdichteten Bindegewebslagern herausgeschnitten werden. Der Eingriff nähert sich dem, was man früher bei der Tuberkulosebehandlung *Arthrektomie* — Ausscheidung der Gelenkweichteile — nannte. In manchen Fällen mit starker Formveränderung der Gelenkkörper, beispielsweise bei der von mir beschriebenen Faustform der Femurkondylen muß auch an diesen glättend gearbeitet werden, wandelt sich zuweilen die Operation in eine typische Gelenkplastik.

Das *Hüftgelenk* bedeutet auch hinsichtlich der Anzeigestellung ein wesentlich anderes Problem. Hier handelt es sich in erster Linie um die *Schwere der Formveränderungen an den Gelenkkörpern.* Sind solche noch nicht in erheblichem Maße vorhanden, so kann durch örtliche Betäubung von Kapsel und Gelenkhöhle, Kapselfüllung mit Phenolcampher (s. u.) und einen nunmehr nützenden entlastenden Schienenhülsenapparat öfters genügendes erreicht, zum mindesten Zeit gewonnen werden. Durch *Übungstherapie* an dem nun schmerzlos gewordenen Gelenk läßt sich auch die Beweglichkeit erheblich steigern. Die Contractur bildet sich gleichfalls mit dem Aufhören des vom Gelenk ausgehenden Reizes zuweilen in kaum erwarteter Weise zurück. Das gilt aber nur für wenig vorgeschrittene Fälle. Bei schwererer Erkrankung verbessert die *Adductorentenotomie* wenigstens die Schrägstellung des Beckens zur Wirbelsäule und damit die Körperhaltung, wenn auch die Beugecontractur bleibt. Sie läßt sich manchmal durch steigende Gewichtsbelastung des kranken Beines bei fixiertem Becken soweit ausgleichen, daß sie den Gang nicht mehr stört, das Hinken sich nahezu verliert. Auch ein geschickt angelegter Zugverband zur Nachtzeit vermag den verkürzten Psoas allmählich zu dehnen.

Anders bei den Fällen mit erheblicher Fehlgestaltung des Kopfes und gewaltigem Osteophytenkranz! Hier ist von unblutigem Verfahren nichts mehr zu erwarten, sind alle zugehörigen Versuche nur Zeitvergeudung. Nur der blutige Eingriff kann helfen. Er besteht in der teilweisen Abtragung des mißgestalteten Schenkelkopfes und Einstellung des abgerundeten Kopfrestes und Schenkelhalses in die gewöhnlich faserknorpeligen Belag enthaltende Pfanne in starker Abduction und Einwärtsdrehung des Beines.

Das ist für die schweren Fälle genau so ein Operationstyp wie die Synovektomie am Knie.

Technisches: Ich will hier selbstverständlich nichts Operationstechnisches sagen, wohl aber etwas über das von mir seit Jahren ausgearbeitete und an einer sehr großen Zahl von Fällen erprobte *Gelenkeinspritzungsverfahren.* Ich setze für dieses beim Internen ein gewisses Interesse voraus, da er doch wissen möchte, was Ziel, Zweck und Inhalt dieser Behandlungsmethode sind. Im allgemeinen sind Einspritzungen in Gelenke etwas gefürchtet. Mancher stellt sich darunter sogar etwas gar nicht unbedenkliches vor. Das ist wirklich nicht der Fall. Es ist vor allem ein Weg, auf dem man auch an mit allen anderen Methoden durch lange Zeit vergeblich behandelten Gelenken noch ganz Vorzügliches erreichen kann.

Mit der Gelenkbehandlung allein ist es nicht getan. Meiner Ansicht nach müssen *Nerv—Muskel—Gelenk* gleichzeitig in Angriff genommen werden. Ich halte die Bekämpfung des Hypertonus der Muskeln bei

einem chronisch entzündlichen Gelenk für eine Grundbedingung des Erfolges. Wohl kann man vom Gelenk selbst aus den Hartspann durch örtliche Betäubung der Kapsel und der Gelenkhöhle bekämpfen, solange der Prozeß frisch ist und sich am Muskel keine wesentlichen anatomischen Veränderungen entwickelt haben; haben sich bereits in der Synovialmembran erhebliche plastische Vorgänge eingestellt, so genügt die beste Gelenkanästhesie nicht mehr für die zur Funktionswiederkehr unbedingt notwendige Tonusherabsetzung. *Die Behandlung muß sich also unbedingt auch auf die aktiven Glieder der kinetischen Kette ausdehnen!* Durchspritzung der zugehörigen Muskeln mit Novocainlösungen (mit und ohne Adrenalin), wenn möglich an den Eintrittsstellen ihrer Nervenversorgung, wenn nötig der großen Nervenstämme, erleichtert als *neuromuskuläre Anästhesie* — das Novocain ist bekanntlich ein ausgezeichnetes Muskelnarkoticum — die örtliche Gelenkbehandlung in geradezu erstaunlichem Maße. Manchmal läßt sie die bis dahin wenig wirksame Hyperämie- und Massagebehandlung am rigiden Muskel erst zur Wirkung kommen und bewährt sich ausgezeichnet zur *Bekämpfung der Muskelatrophie* (*Mandl*).

Nicht zu lange bestehende Contracturen lösen sich oft in überraschend kurzer Zeit.

Nun *zur örtlichen Behandlung der Infektarthritis selbst.*

Die *Aufgaben der Gelenkinjektion* sind je nach Art und Stadium der vorliegenden Erkrankung recht verschieden, in mancher Hinsicht geradezu entgegengesetzt. Bei der feuchten Form bestehen sie in der *Bekämpfung von Ergüssen, Anästhesie und Dauerantisepsis* an der Synovialhaut, *Anregung regenerativer Vorgänge* an den gelenkeigenen Geweben.

Für die primär vorwiegend adhäsiven und sekundär schrumpfenden Formen dagegen ergibt sich das Ziel der *Wiederentfaltung* des eingeengten oder verödeten Kapselschlauches, der *Narbenerweichung* und *Lösung von Verklebungen* und vor allem der Schaffung eines die — durch Flüssigkeitsdruck erzielte — *Kapseldehnung erhaltenden Ergusses* von möglichst langer Dauer (künstlicher Hydrops) und endlich, wenn nötig, der Einführung einer *Ersatzgelenkschmiere.* Diesen mehrfachen Sonderaufgaben suchen wir durch geeignete Mittel zur örtlichen Betäubung, durch verschiedene molekulare Konzentration der Lösungen, durch geeignete Medikamente für Kapsel und Gelenkhöhle gerecht zu werden.

Die *rein technischen Forderungen* sind: Ausgezeichnetes Spritzen- und (bruchsicheres) Nadelmaterial, tadellose Asepsis, durch wiederholte Nachprüfungen gewährleistete völlige Keimfreiheit sämtlicher Lösungen und in die Gelenkhöhle eingeführten Substanzen, völlige Unempfindlichkeit der Nadelführung bis in das Gelenk, tatsächliches Erreichen des Kapselschlauches oder seiner Reste, Einspritzung von nicht gleichgültigen Flüssigkeiten in das Gelenk *nur dann*, wenn die Nadel

ganz sicher bis in die Gelenkhöhle vorgedrungen ist, Maßnahmen zur Verhütung erheblicher Nachschmerzen. Für jeden Fall und für jedes Gelenk sind die zweckdienlichen Medikamente, die richtigen Mengen, der passende Ort der Einspritzung zu wählen.

Die *völlige Schmerzlosigkeit* ist eine der Hauptvorbedingungen dieser Behandlung. Sie läßt sich erreichen, wenn man mit sehr feinen Nadeln schichtweise unter geduldigem Zuwarten bis an und in das Gelenk anästhesiert. Die besonders schmerzhafte fibröse Kapsel wird mit stärkeren, 2—3proz. *Novocain-*, Adrenalin- oder halb so starken *Tutocain*lösungen unempfindlich gemacht. Im übrigen genügt, besonders für den Gelenkhohlraum, die gewöhnliche $^1/_2$proz. Dort, wo wir hypo- oder hypertonische Lösungen zur Anregung oder Aufsaugung von Ergüssen verwenden, muß die Gelenkhöhle *vorher* unempfindlich gemacht sein, da sonst natürlich Schmerzen entstehen. Wenn die Injektionsflüssigkeit *im Strahle* aus der im Gelenk steckenden Kanüle zurückspritzt, ist ein präformierter Hohlraum vorhanden, tropft sie nur ab, so sitzt die Nadel im Gewebe. Stark wirkende Substanzen, wie Phenolcampfer, dürfen nur *in* ein Gelenk eingespritzt werden, wenn durch diesen Versuch die richtige Lage der Nadelspitze erwiesen ist. Sonst gibt es natürlich Gewebsreizung und Schmerz. Über die *topographischen* Regeln für diese Behandlung der großen Körpergelenke habe ich in der schon erwähnten Arbeit über Therapie der primären und sekundären Arthritis deformans an der Hand von Abbildungen die notwendigen Angaben gemacht. Wenn sich bei der *Punktion* und Absaugung von Ergüssen, wie nicht ganz selten, kleine Fibringerinnsel zeigen, die Nadel immer wieder verlegen, kann die gründliche Entleerung Schwierigkeiten begegnen. Es ist nicht richtig, in solchem Fall zum dicken Troikart zu greifen, der eine Blutung in das Gelenk erzeugen kann. In solchem Fall spritzen wir 1—2 ccm unserer 1proz. Pepsin-Pregl-Lösung, mit der 10fachen Menge Anästheticum verdünnt, ein, wiederholen die Punktion erst am folgenden Tag, da sich inzwischen die Faserstofflocken auflösen. Nach erfolgter Entleerung des Gelenkes wird *Phenolcampfer* (s. u.) in das Kniegelenk, beispielsweise 1 ccm eingespritzt, das Bein auf eine Schiene gelagert, das Knie mit einem großen, vorn und seitlich umfassenden Gummischwamm durch mehrere Tage komprimiert. Der Vorgang muß nicht selten mehrmals wiederholt werden.

Die *Anästhesie* muß sich bei schmerzhaften Gelenken auf *Kapsel und Gelenkhöhle* erstrecken. Bei der feuchten Form mit größerem Erguß, zum mindesten bei den Fällen mit noch leidlich erhaltenem Gelenkhohlraum genügt für die örtliche Betäubung die Anfüllung mit $^1/_2$proz. Novocain-Adrenalinlösung (isotonisch). Wir spritzen in ein Kniegelenk unbedenklich, je nach Fassungsraum 40, 60, ja 80 ccm, in ein Hüftgelenk etwa die Hälfte, in das Ellbogen- und obere Sprunggelenk ein

Viertel. Die Lösungen werden ziemlich rasch aufgesaugt. Die völlige Unempfindlichkeit hält 2—4 Stunden an, bei Bettruhe wesentlich länger. Ein reizloses *Daueranästheticum* aus der Reihe der örtlich betäubenden Mittel besitzen wir zur Stunde leider nicht, wohl aber ein solches, das sich im Gelenk immer wieder von neuem bereitet (s. u.).

Die Wirkung ist ganz überraschend. Das vordem sehr schmerzhafte Gelenk wird ganz frei und ungehindert bewegt, Kranke, die sich vorher jeden Schritt überlegten, gehen flott umher. Trotzdem ist, wenn möglich, mehrstündige Ruhe zu empfehlen, doch läßt sich die Behandlung auch poliklinisch durchführen. Nur der Nachschmerz ist meist etwas stärker. Viel schwieriger ist die örtliche Betäubung eines Gelenkes bei der trockenen Form. Hier kennt der Erfahrene die besonders empfindlichen Stellen, bringt an sie größere Mengen der Lösung heran. Man trachtet mit der Nadel das subsynoviale Gewebslager zu treffen, in dem sich die Flüssigkeit am besten auf weite Strecken ausbreitet. Es wird langsam eingespritzt, weil hoher Druck schmerzt. Die vorher mit Carbolfuchsin bezeichneten Schmerzpunkte werden besonders reich bedacht. Auch hier ist der Erfolg bei gut gelungener Injektion überraschend. Es werden Bewegungsgrenzmaße erreicht, die dem Kranken seit langem fremd geworden waren. Wiederholte örtliche Betäubung leistet auch für diese Gelenkinfekte etwas, aber nur bei verhältnismäßig frischen Fällen ohne allzu reichliche plastische Vorgänge. Für die Bekämpfung einer älteren Infektarthritis brauchen wir ein *Dauerantisepticum.* Ich habe ein solches, geradezu als ideal zu bezeichnendes im *Phenolcampfer* kennengelernt.

Acid carbol. liquef. puriss. 30
Camphorae tritae japon. 60
Alkohol. absolutissimi 10.

Er leistet aber, das sei jetzt schon gesagt, noch wesentlich mehr. In wässerigen Medien, beispielsweise Gelenkflüssigkeit, aber auch in Wundsekret wird aus der sehr lockeren Molekularverbindung *Campfer* ausgeschieden, vor allem *Carbolsäure in stets gleichbleibender Konzentration gelöst.* Ich habe das bereits 1916 gewußt, durch sorgfältige Versuche meines Assistenten Dr. *Gehrels* im Leipziger pharmakologischen Institut (Geheimrat *Böhm*) festgestellt. *Wieland* und *Heubner* scheinen unabhängig von mir 1921 zu derselben Ansicht gekommen zu sein. Wir fanden damals in von fachmännischer Seite kontrollierten Versuchen die Konzentration der Carbolsäure bei Anwendung von Phenolcampfer in verschiedenen wässerigen Medien (Wasser, physiologische Kochsalzlösung, Serum) stets mit 0,56%.

Müller, Günther und *Peiser* haben in neuester Zeit, ohne Kenntnis unserer Mitteilungen, diese Versuche mit verschieden gewählten Phenolcamphermischungen wiederholt, allerdings ohne den Alkoholzusatz des typischen in der Chirurgie ver-

wendeten *Chlumsky*schen Phenolcamphers. Sie fanden genau wie wir eine völlig gleichbleibende Stärke der sich ergebenden wässerigen Carbollösung von 1,3%, also fast genau doppelt so viel als wir. Vielleicht ist dies Ergebnis durch den Fortfall des Alkohols zu erklären, vielleicht dadurch, daß sie ein Gemisch von 38,8 Carbolsäure und 61,2 Gewichtsprozent Campher benützten, also um ca. 9% mehr Phenol enthaltend. Grundsätzlich stimmen die Ergebnisse haarscharf überein. Jedenfalls ergibt sich gerade in mit Flüssigkeit gefüllten Hohlräumen eine *bactericide, aber noch gar nicht ätzende Carbolsäurewirkung*, solange auch nur Spuren von Phenolcampher vorhanden sind.

Wichtig erscheint mir, daß die genannten Autoren fanden, daß 1 ccm Phenolcampfer genügt, um 29 ccm einer 1,3 proz. wässerigen Carbollösung zu erzeugen. Man könnte daraus berechnen, wie viel Phenolcampfer man in ein Gelenk mit bekannter Menge von Erguß einführen müßte, um eine bestimmte Stärke der Carbolwirkung zu erzielen.

Auch das *Fehlen jeder Ätzwirkung* haben wir experimentell schon erwiesen (*Hedri*), für gegenteilige Behauptungen Fehler in der Zubereitung nachgewiesen. Das ist jetzt allgemein anerkannt.

Auf Grundlage dieser Untersuchungen ist die Bezeichnung „*ideales Dauerantisepticum*" voll und ganz zutreffend. Wir kennen keine andere Substanz, die Ähnliches zu leisten vermag.

Die Carbolsäure ist gleichzeitig, wie längst bekannt, ein sehr gutes *Anästheticum*. Spritzt man in ein Gelenk, bei dem man nur die Kapsel, nicht aber die Gelenkhöhle unempfindlich gemacht hatte, Phenolcampfer ein, so wird über ein 1—3 Min. dauerndes, deutlich in das Gelenkinnere verlegtes Brennen berichtet, das dann, besonders bei Bewegungen des Gelenkes, vollständig aufhört. Die schmerzstillende Wirkung ist manchmal ebenso gut wie bei der Einspritzung der Anästhesielösung. Der in äußerst feiner Verteilung ausgeschiedene Campfer wirkt zugleich mächtig *hyperämisierend*. Dadurch erklärt sich wahrscheinlich die viel raschere Resorption der nach Punktion sich wiederbildenden Ergüsse bei Anwendung von Phenolcampfer. Hierfür genügen schon geringe Mengen, 0,1—0,2 ccm. Nur bei schwielig verdickter Synovialhaut versagt diese Wirkung, weil hier wahrscheinlich sehr ausgedehnte Nekrosen vorhanden sind, vor allem aber der dichte bindegewebige Mantel um die Gelenkhöhle die Aufsaugung verhindert. Das sind die Fälle, bei denen die Synovektomie gemacht werden muß. Der Phenolcampfer schädigt, wie gleichfalls durch schöne Untersuchungen meines Schülers *Hedri* erwiesen ist, den so empfindlichen Gelenkknorpel nicht im geringsten, regt im Gegenteil durch seinen aseptischen Reiz *regenerative* Vorgänge an. *Kuroda* fand bei Versuchen an der Mundschleimhaut des Kaninchens starke Kernvermehrung am Epithelsaume, die er als Folge der Hyperämie ansieht. Gerade *lipoidlösende Substanzen*, ebenso wie Organextrakte und hypertonische Lösungen, vermögen den zur Zellteilung notwendigen Reiz auszuüben (*Pribram*).

Aus diesem Grunde wahrscheinlich sind die Erfolge mit der von mir eingeführten Phenolcampferbehandlung der primären Arthritis deformans, die ich für eine Aufbrauchkrankheit der Gelenke anspreche, so glänzend. Er vermag tatsächlich, vorzeitig gealterte Gelenke zu „*verjüngen*", ungleich besser als die schönsten, glücklicherweise schon stark im Kurse sinkenden Affenhoden.

Seine dem oben Gesagten anscheinend widersprechende Fähigkeit, in *größeren Mengen* (0,5—1—2 ccm) *bleibende Gelenkergüsse*, gleichsam als „provisorische Gelenkschmiere" zu *erzeugen*, habe ich schon während des Krieges kennengelernt, indem mit Phenolcampfer behandelte *Empyeme* des Kniegelenkes 24 Stunden nach völliger Eiterentleerung durch unsere Ventildrainage 100 ccm eines blutig-serösen Ergusses enthielten; noch wichtiger hierfür war meine Beobachtung, daß solche mit völliger Beweglichkeit ausgeheilte Gelenkeiterungen manchmal durch längere Zeit, mehrere Monate, reichlichen Erguß aufwiesen, was man bei Ausheilung durch bloße Punktion oder Spülungen mit wässeriger Carbolsäurelösung nicht sieht. Wahrscheinlich sind die doch größeren Mengen des über das ganze Gelenk fein verteilten Campfers der zugehörige Reiz für die Synovialmembran. Das erhellt daraus, daß wieder bei starker Schwielenbildung die Erzeugung dieses gewünschten Ergusses nicht gelingt. Wir sehen also überall die Grenzen des unblutigen Vorgehens. Nach Phenolcampfereinspritzung soll man das Gelenk rasch ein paar Mal beugen und strecken lassen, damit er sich möglichst allseitig verteilt. Es ist klar, daß wir bei einer plastischen Synovitis mit erheblicher Kapselschrumpfung zuerst einen blanden Hydrops erzeugen müssen, bevor wir zum Phenolcampfer greifen — es muß erst ein Hohlraum für seine Dauerwirkung da sein. Diesen Erguß erstreben wir teils *mechanisch*, teils *physikalisch-chemisch*, durch Spritzendruck und durch Verwendung etwas *hypertonischer* Lösungen.

Ist aber die ganze Kapsel stark verdickt und sehr empfindlich, so muß sie vorher schmerzloser und weicher werden. Dafür hat sich die von mir angegebene *Pepsin-Pregl-Lösung* am besten bewährt. Ihre *narbenerweichende* Wirkung ist dort, wo noch Nekrosen und Infiltrate vorhanden sind, ganz vorzüglich. Man beginnt sehr vorsichtig z. B. $^1/_2$ Teilstrich der 1 proz. Pepsin-Lösung auf $9^1/_2$ Teilstriche Anästheticum. Bei Verwendung von 10 ccm der Lösung bedeutet das 0,005 Pepsin. Die Möglichkeit des Wiederaufflackerns eines schon zur Ruhe gekommenen Infektes kann nicht geleugnet werden. Ich habe sie in 2 unter mehreren hundert Fällen gesehen, allerdings nur am Hüftgelenk, nie am Knie. Die derbe Kapsel wird also mit dieser Lösung infiltriert. Bei den ersten Versuchen nur mit geringen Mengen, $^1/_2$—1 ccm, dann ansteigend immer mehr. Hier ist etwas *Nachschmerz* wegen erfolgender Gewebsquellung nach Abklingen der örtlichen Betäubung die Regel; er wird

durch *Cibalgin* (1—2 Tabletten), das wir sehr schätzen, vorbeugend bekämpft. In teilweise adhäsiv erfüllte Gelenke wird dieselbe Lösung eingespritzt, stets mit erheblichen Mengen von Lokalanästheticum vermischt. Auch hier sind die Grenzen des möglichen meist sehr gut zu sehen. Bei Gelenken, die sich schon im Zustand der fibrösen Ankylose nähern, wird die Narbenerweichung keinen Erfolg mehr bringen können. Es müssen also schon noch Teilbeträge von Beweglichkeit vorhanden sein. Die Pepsinlösung hat den Vorteil, in ihrer Anwendung nicht an das Vorhandensein eines Restes von Gelenkhohlraum gebunden zu sein. Besonders für die derb verdickten Fettkörper im vorderen Kniegelenkspalt leistet sie ganz Ausgezeichnetes, ebenso zur Bekämpfung der hypertonischen Muskelstarre. Ein weiterer Gewinn ist, daß sie die Nervenendigungen in der fibrösen Gelenkkapsel nicht nur für den Augenblick, sondern für längere Zeit anästhesiert, an die wir mit dem Phenolcampfer nicht herankommen.

Zur Frage des *Gelenkschmiereersatzes.* Der Phenolcampfer regt durch Erzeugung eines Reizergusses die *Wiederbildung von Gelenkschmiere* an, wie ich in Arbeiten über Gelenkeiterungen nach Kriegsverletzungen zeigen konnte, die *bei den trockenen Formen fehlt.* Wir konnten uns nicht selten überzeugen, daß künstlich geschaffene Gelenkergüsse späterhin schleimige, fadenziehende Beschaffenheit aufweisen. Es liegt nahe, in solchen Gelenken eine *Ersatzgelenkschmiere,* wenn auch nur als Platzhalterin für die sich nachbildende natürliche anzuführen. Ich bin seit Jahren schon mit dieser Frage beschäftigt. Sie ist noch im Stadium des Versuches (aus eigenen Fettbeständen des Kranken bereitetes Humanol, Eiweißsubstanzen, hypertonische Traubenzuckerlösung usw.).

Die von *Rovsing* und *Büdinger* für die Arthritis deformans empfohlene Vaseline ist zum mindesten bei allen trockenen Formen der Infekt-Arthritis wegen der Anregung zu Bindegewebsbildung ungeeignet. Für noch bedenklicher halte ich aus demselben Grund das kürzlich empfohlene Jodipin (Jodwirkung). Bedarf wäre eigentlich nur für trockene, knarrende Formen mit Knorpelusuren. Für manche Formen der endokrinen Gelenkerkrankungen ohne adhäsive Vorgänge im Gelenk wäre sie von geradezu ausschlaggebender Bedeutung. Eine Knorpellösung wäre das Ideal! Das Problem ist experimentell schwierig zu lösen, weil das einem normalen Gelenk noch Zuträgliche einem krankhaft veränderten schaden kann und umgekehrt. Die Versuche müssen an Gelenken mit artifiziell erzeugter Synovitis oder Arthritis gemacht werden.

Über *unangenehme Zufälle* oder *bedenkliche Folgen* gibt es glücklicherweise nicht viel zu sagen. Nadeln aus rostfreiem Stahl oder Platiniridium schützen am sichersten gegen Abbruch.

Die beabsichtigte Phenolcampfereinspritzung kann unmöglich werden, wenn man den Gelenkhohlraum nicht erreicht oder ein solcher nicht vorhanden ist. Am schwierigsten ist die Kapselfüllung am Hüftgelenk, das am besten von der Hinterseite her erreicht wird. Man be-

gnügt sich in solchem Falle für den Augenblick mit der Anästhesie der Kapsel und des periartikulären Gewebes. Auch dadurch wird das Gelenk oft schon beweglich und unempfindlich. Das zweite Mal gelingt dann das Vorhaben besser. Es gehört allerdings zu diesen Einspritzungen ein feines Gefühl.

Leichte Übelkeit oder Blaßwerden sieht man ganz ausnahmsweise einmal, eher dem Adrenalin als dem Novocain zuzuschreiben. Die vor Jahren beschriebenen bedrohlich aussehenden Zufälle (Krämpfe) bei Phenolcamphereinspritzungen können nur von einem Eindringen des Medikamentes in die Blutbahn bedingt sein. Das ist aber bei richtig ausgeführter *Gelenkinjektion mit Vorfüllung* so gut wie ausgeschlossen. Ich habe die beschriebenen, auf akute Campherintoxikation bezogenen Erscheinungen (Bewußtlosigkeit, Cyanose, aussetzende Atmung, allerdings rasch vorübergehend) nie gesehen. Möglich wäre solches nur, wenn sich die Nadel anstatt in einem Hohlraum in einer hypertrophischen, reich vascularisierten Gelenkzotte befand. Besteht nur der geringste Zweifel über tatsächliches Vordringen in den Gelenkspalt, so wird man die Einspritzung eben für diesmal unterlassen. Man würde auch warten, ob Blut aus der Kanüle kommt, würde ansaugen, etwas Kochsalzlösung einführen und sehen, ob diese blutig gefärbt zurückkommt. Ebensowenig halte ich ein Eindringen von Phenolcampher in die blutführende Spongiosa bei Usuren für annehmbar, da solche doch immer von fibrösem Gewebe bedeckt sind.

Von 2 Fällen von Aufflackern einer Infekt-Arthritis an der Hüfte habe ich schon berichtet. Es zeigte sich durch vermehrte Schmerzen, verminderte Beweglichkeit, so daß Bettruhe und Streckverband erforderlich wurden. In beiden Fällen waren schon so erhebliche Veränderungen am Oberschenkelkopf vorhanden, daß die Pepsin-Pregl-Lösung keinen irgend bedeutsamen Erfolg geben konnte. Es war also ein Fehler, sie zu versuchen. In beiden Fällen wurde nachträglich der Femurkopf abgetragen und ein ausgezeichnetes Resultat erzielt.

Eine von außen kommende Gelenkinfektion habe ich unter mehreren tausenden von Einspritzungen nie gesehen. Ebensowenig sah ich Weichteilentzündungen an der Injektionsstelle, selbst wenn das Punktat kulturell pathogene Keime enthielt. In solchen Fällen habe ich außer der Phenolcampferbehandlung mehrmals wiederholte *Röntgentiefenbestrahlungen machen lassen.*

Wenn man Phenolcampfer in ein Gelenk gespritzt hat, soll man vor dem Herausziehen der Nadel noch einmal Anästhesielösung nachspritzen, da sonst gelegentlich ein kleiner roter Hof — jedoch ganz unbedenklicher Art — sich an der Injektionsstelle bilden kann. Bei etwas stärkerem *Nachschmerz* — in der übergroßen Zahl der Fälle ist er geringfügig und durch kleine Dosen Pyramidon oder Cibalgin zu bekämpfen — pflegen heiße Umschläge mit 33% Alkohol um das Gelenk ganz vorzüglich zu wirken. Eine neuerliche Injektion darf jedoch erst nach völligem Abklingen der Schmerzen gemacht werden. Sonst kann sie jeden 2. oder 3. Tag wiederholt werden. Bei Phenolcampfer empfehlen sich etwas längere Zwischenräume, um so länger, je mehr man in das Gelenk eingeführt hatte.

Als *Fehler* ist es zu bezeichnen, wenn man in Fällen mit hochgradigen Formveränderungen der Gelenkkörper oder sich dem Zustand fibröser Steife nähernder Bewegungseinschränkung durch längere Zeit mit Anästhesie und Narbenlösung etwas zu erreichen versucht. Es ergeben sich wohl Besserungen um einige Winkelgrade, Abnahme der Schmerzhaftigkeit, aber keine entscheidenden Erfolge. Die richtige Abwägung der Grenzen zwischen Injektionsverfahren und blutigem Eingreifen ist deshalb sehr wichtig. Sie sind am Kniegelenk entschieden weiter gesteckt als an der Hüfte. Wenn sich jedoch beim Bewegungsversuch, als radiologisch nachweisbar, Verklebung der Patella mit den Femurkondylen ergibt — bei leidlich erhaltenem Gelenkspalt — so muß zum mindesten diese blutig gelöst und mit Fascie oder Fett unterfüttert werden. Von der Abplattung der Femurgelenkkörper, deren wir schon Erwägung getan haben, gilt dasselbe. Ebenso ist der Erfolg fraglich, wenn sich mit dem Spritzverfahren auch keine kleinen Reste einer freien Gelenkhöhle mehr nachweisen lassen. Manche Kniefälle sind, wenn es auch Ausnahmen sind, von einer *Quadricepscontractur* an Stelle der gewöhnlichen Beugestellung begleitet. In solchem Fall muß die von mir angegebene *plastische Verlängerung der Strecksehne* gemacht werden, wenn man vollen Erfolg erzielen will.

An der Hüfte soll bei erheblichen Abweichungen von der Kugelgestalt und zackigem Osteophyt gleichfalls primär operiert werden. Wohl aber kann eine Pepsin-Pregl-Einspritzung der Kapsel diagnostischen Wert haben, indem uns nachfolgende vermehrte Reizerscheinungen über erhebliche Grade *ruhender Infektion* unterrichten. Gerade an der Hüfte sind die an anderen Gelenken so sicheren örtlichen Proben der tiefen Lage wegen schwierig zu beurteilen. Die aufgezeigten *Fehler im Heilplan* erweisen, daß diese Behandlungsmethode nicht nur guter Technik, sondern auch reicher persönlicher Erfahrung bedarf.

Auch die weitere *Nachbehandlung* ist von Bedeutung für das Gelingen.

Sowohl am Hüft- als auch am Kniegelenk soll man zum mindesten im Beginn der Behandlung nach der Durchspritzung der Kapsel und Gelenkfüllung im Bett liegen lassen und die Besserung der Beweglichkeit durch passive, vom Kranken selbst zu besorgende Übungen mit einer unter dem Knie durchgezogenen Schlaufe und Rollenzug an einem Holzgalgen besorgen lassen. Die „*Entfaltung des Gelenkspieles*" soll durch einen mit abnehmbarer Gamasche wirkenden *Zugverband* unterstützt werden. Erst wenn sich erhebliche Besserung zeigt, soll man die behandelten Gelenke *statisch belasten.* Während die Bewegungen ohne solche schmerzlos sind, wird das Gelenk bei zu früher Druckbeanspruchung durch das Körpergewicht manchmal wieder empfindlich, besonders die Hüfte. Daraus ergibt sich, daß schwere und vorgeschrittene Fälle im Krankenhaus behandelt werden müssen, poliklinisches Arbeiten nur

für die leichteren und die Gelenke der oberen Gliedmaßen zulässig ist. In manchen Fällen ist der Erfolg bei Fehlen statischer Belastung ganz vorzüglich, um beim Eintreten derselben sich stark zu vermindern. Dann ist die Verordnung eines völlig entlastenden *Schienenhülsenapparates* unumgänglich notwendig. Die weitere mechanische Ausarbeitung und das „Ausschleifen" eines schmerzlos gewordenen „Knie- und Hüftgelenkregenerates" erfolgt durch *Pendelapparate.* Daß während der Nachbehandlung Hyperämie in jeder Form, Massage und aktive Muskelübungen (*Leduc*scher Strom) nicht vernachlässigt werden dürfen, ist wohl selbstverständlich. Besonders die *Muskelpflege* ist von allergrößter Bedeutung. Es wäre ein grober Fehler, angesichts der so wirksamen örtlichen Behandlung des Gelenkes auf diese bewährten Behelfe verzichten zu wollen.

Ständiger Gebrauch von Aspirin, Pyramidon, Atophan, Gelonida antineuralgica usw., dem wir bei vielen, ja den meisten derartigen Kranken begegnen, ist so rasch als möglich abzustellen, nur im Notfall bei stärkeren Schmerzen zu erlauben. Diese Mittel sind in der Regel gar nicht mehr nötig. Das ist der Hauptvorteil dieser Behandlung. Wenn jede Gelenkfüllung von großen Schmerzen gefolgt ist, so liegen gewöhnlich technische Fehler vor, oder der Fall paßt nicht für das Verfahren, bedarf der Operation. Das sehen wir gelegentlich an der Hüfte. Solange das Gelenk nur in geringem Ausmaß beweglich war, vertrug es die Belastung, jetzt nach erfolgter Kapseldehnung verursachen die Osteophyten, die mißstalteten Gelenkkörper und die mechanisch gereizte Synovialhaut Schmerzen.

Die *Erfolge* des geschilderten Verfahrens sind, wie schon mehrmals angedeutet, zum Teil ganz hervorragend, natürlich nur bei den nach ihren anatomischen Veränderungen noch aussichtsreichen Fällen. Einen so gut wie hoffnungslosen mit all den eingangs erwähnten Methoden der inneren Medizin behandelten Fall von multipler Infektarthritis an den Gelenken der oberen und unteren Gliedmaße bei einem älteren Fräulein mit völligem Verlust der Gehfähigkeit und drohendem Siechtum habe ich als Beispiel von meinem Assistenten Dr. *Morian* genau mitteilen lassen. Örtliche Betäubung, Phenolcampfer und Pepsin-Pregl-Lösung haben die zahlreichen erkrankten Gelenke wieder gebrauchsfähig gemacht, so daß die Kranke längere Wege ungehemmt zurücklegen kann. Eine ganze Anzahl ähnlich gelegener sind gleichfalls wieder gehfähig geworden, stehen zum Teil noch in Behandlung. Der Heilplan wurde bei ihnen allen ungefähr so, wie ich ihn geschildert habe, durchgeführt. Sie werden von meinen Schülern weiterhin ausführlich beschrieben werden, da *noch heute Menschen mit solchen jahrelang bestehenden vielsitzigen Gelenkleiden von der übergroßen Mehrzahl der Ärzte für völlig unheilbar gehalten werden,* dann nach dem Fehlschlagen so vieler Behandlungsversuche ihrem traurigen Schicksal überlassen bleiben.

In nicht so vorgeschrittenen Fällen erzielen manchmal schon ein paar Gelenkfüllungen mit nachträglicher Phenolcampfereinspritzung vor-

zügliches. Die Kranken sind meist erstaunt, daß 2—3 Injektionen ebensoviel leisten, wie eine mehrmals wiederholte Badekur. Normales Bewegungsausmaß kann und braucht dabei nicht immer erreicht zu werden, wohl aber *Schmerzlosigkeit.* Mit leichten Contracturstellungen finden sie sich dann gerne ab. Wie weit man mit diesem Verfahren kommt, hängt begreiflicherweise von den Voraussetzungen des Einzelfalles ab. Bei schweren Fällen ist mit einer Behandlungsdauer von 2—3 Monaten zu rechnen, bei den schwersten mit $^1/_2$ Jahr. Was bedeutet das gegenüber einem meist schon mehrere Jahre bestehenden Leiden ? Die erst genannte Frist entspricht ungefähr der Nachbehandlungsperiode einer operativen Gelenkplastik. Die Aufgabe ist ja eine ganz ähnliche. Auch bei der Einspritzungsbehandlung muß sich aus dem schwer veränderten Gelenk eine Art *Nearthrose* bilden. Der Vorteil des Einspritzungsverfahrens ist der, daß wir mehrere, 2, 3, ja 4 Gelenke *gleichzeitig* behandeln können, während bei einer operativen Wiederbildung natürlich immer nur eines in Angriff genommen werden kann.

Die Synovektomie führt dagegen viel schneller zum Ziel. Die Bewegungen können nach erfolgter Wundheilung sofort beginnen. Nach 2—3 Wochen ist der Kranke in günstigen Fällen gehfähig (Kniegelenk), nach 5—6 Wochen das Heilverfahren abgeschlossen.

Die rebellischen oder sehr weit vorgeschrittenen Fälle müssen natürlich operiert werden.

Daß ich in meiner Anzeigestellung für diesen Begriff eher zurückhaltend als freigebig war, ergibt sich daraus, daß ich in den letzten 7 Jahren unter einem sehr großen Material von Infektarthritis nur 19 Gelenke operiert habe.

Was die *blutige Behandlung* anbelangt, so ist sie trotz gelegentlicher schon ziemlich lange zurückliegender Versuche im wesentlichen als etwas Neues anzusehen. Erst seitdem man die Rolle der Synovialmembran und ihre anatomischen Befunde bei dieser Erkrankung kennt, ist sie nicht nur empirisch, sondern pathologisch-anatomisch begründet. Das ältere Material des Schrifttums leidet an Unklarheit der anatomischen Diagnose, welche ausnahmsweise: chronischer Rheumatismus — viel häufiger Arthritis deformans lautete.

Solche Eingriffe sind bei uns von *W. Müller, Franke, Küttner, Frangenheim, Rost, Kroh,* im Ausland von *Murphy* und *Swett* ganz vereinzelt gemacht worden, in einem Teil der Fälle als Resektion mit dem beabsichtigten Ziel schmerzloser Steife. Zur Synovektomie mit Erhaltung der Beweglichkeit hat man sich erst in den letzten Jahren, hauptsächlich in Amerika, immer häufiger entschlossen, während man in deutschen Landen immer noch außerordentlich zurückhaltend eingestellt ist. *Steindler, Swett, Speed, Jones, Harding* berichten über größere Zahlen solcher Operationen, neuestens über Serien von 20, ja 40 Fällen. Manche erzielten bis zu 80% Heilungen. Andere erreichen nur eine beschränkte Beweglichkeit, aber Stellungsverbesserung, Schmerzfreiheit und Arbeitsfähigkeit. Das

entspricht auch meinen persönlichen Erfahrungen. In Deutschland haben in den letzten Jahren außer mir *Nieny, Kroh,* gelegentlich bei Infekt-Arthritis, Zottengelenk, hartnäckigem Hydrops, also fast nur bei der feuchten Form in vereinzelten Fällen operiert. Nach dem Ergebnis einer vor Jahresfrist an fast alle deutschen chirurgischen Kliniken und größeren Krankenhäuser gestellten Umfrage kann ich sagen, daß dies Leiden bei uns bisher operativ nur in Ausnahmefällen in Angriff genommen wird.

Ich fasse mein Urteil über die in Frage kommenden Eingriffe auf Grund meiner persönlichen Erfahrungen — 6 Hüften, 11 Kniegelenke, 1 Ellbogen und 2 Fußwurzelerkrankungen — folgendermaßen:

Die Wundheilung erfolgt trotz des Infektes in Synovialhaut und Gelenk so gut wie immer völlig glatt. Die Befürchtungen einer von dem Operationsgebiet ausgehenden Wundinfektion sind allem Anschein nach unbegründet, wenn natürlich auch die Möglichkeit einer solchen nicht abzuleugnen ist.

Das zu erzielende Ergebnis hängt natürlich sehr von der Lage des Falles ab.

Für das *Knie* läßt sich sagen, daß bei der feuchten Form die Aufgabe leichter ist als bei der trockenen. Aber auch bei ihr richtet sich das Ergebnis danach, ob zur Zeit des Eingriffes schon schwere *sekundäre Arthritis deformans* besteht oder nicht. Ist dies der Fall, so wird der Eingriff durch Abtragung der Randwucherungen, Glättung der Gelenkkörper größer, in der Nachbehandlung etwas schwieriger. Das gilt noch mehr für Fälle mit sekundärer Deformität, Subluxation des Unterschenkels, Genu valgum, habitueller Luxation der Kniescheibe nach außen. Man könnte demnach von einer „*einfachen*“ und einer „*komplizierten*“ Infektarthritis am Knie sprechen. Es ist klar, daß beim Vorliegen solcher erschwerender mechanischer Störungen der Eingriff ihnen angepaßt werden muß.

Wichtig ist, daß die Schmerzen durch die Synovektomie beseitigt werden. Die rasch einsetzende mobilisierende Nachbehandlung (s. o.) wurde von der Mehrzahl meiner Kranken als wenig oder fast gar nicht schmerzhaft bezeichnet. In günstigen Fällen wurde der rechte Winkel erreicht, die Beugecontractur gab sich von selbst. In anderen weiter vorgeschrittenen waren die Kranken mit 50—70° Bewegungsfreiheit völlig zufrieden, da die Gelenke schmerzlos waren. Die Belastungsfähigkeit fehlte nie; ebenso war die Führungssicherheit mit Ausnahme eines einzigen Falles tadellos. Die Synovektomie läßt sich mit einer den Streckapparat nicht schädigenden Schnittführung (*Verf.*) machen. Damit ist die Vorbedingung für rasche Wiederaufnahme aktiver Muskelarbeit erfüllt. Bei großen, immer wiederkehrenden Ergüssen leistet das Kapselfenster Gutes, doch ist die Synovektomie natürlich sicherer. Die *Synovialhaut regeneriert* sich nach unseren schon lange zurückliegenden Untersuchungen *ebenso wie die fibröse Kapsel vollständig.* Auch die Erfahrungen am Menschen haben dasselbe ergeben. Das ist allgemein bestätigt. Auch in Fällen, bei denen man wegen Anteilnahme der fibrösen Kapsel diese teilweise oder

ganz entfernen muß — auch die Seitenbänder können nicht immer erhalten werden — bildet sich bei richtiger Nachbehandlung kein Wackelgelenk.

Bei der trockenen Form ist manchmal die Entscheidung schwierig, ob man sich mit der Entfernung der schwielig veränderten Kapsel begnügen oder gleich zur völligen Plastik des Gelenkes nach unserem Vorgang mit Fasciendeckung der neugeformten Gelenkkörper entschließen soll. Das hängt von den Formveränderungen der Gelenkenden, vom Zustand des Gelenkknorpels, der Ausdehnung der adhäsiven Verschweißung ab. Sind alle diese Veränderungen schwer, so ist es besser radikal vorzugehen. Die Erfolge der Gelenkplastik sind ja bei uns ganz ausgezeichnet. An der *Hüfte* erzielt man mit der Abtragung des mißgestalteten Kopfes und sämtlichen Osteophytes, Einstellung des abgerundeten Halses in die Pfanne ganz vorzügliche Erfolge. Der zur Erschließung des Gelenkes abgemeißelte große Rollhügel wird zur Erzielung genügender Spannung des Glutaeus med. und min. ein Stück weit nach abwärts versetzt und dort wieder an den Schaft angeschraubt.

Die Operierten können nach 4—5 Wochen Bettruhe im Streckverband in Abduction und Innendrehung mit den Gehübungen beginnen. Gegen Ende des 2. Monates können sie in der Regel mit 2 Stöcken gehen. Über die Notwendigkeit eines entlastenden *Hessing*apparates entscheidet das Röntgenbild, das uns über rasche Bildung von Druckaufnahmeflächen oder resorptive Vorgänge unterrichtet. Die medikomechanische Nachbehandlung muß genügend lange fortgesetzt werden, ca. $^1/_2$ Jahr. Thermalbadekuren wirken nun sehr günstig. Die geringgradige Verkürzung des Beines läßt sich durch eine Einlage im Schuh leicht ausgleichen. Der Gang wird in der Regel sehr gut. Das Optimum des Eingriffes wird erst nach ungefähr 2 Jahren erreicht. Beugung und Streckung werden fast immer in für ungehindertes Sitzen ausreichendem Maße erzielt, manchmal auch etwas Abspreiz- und Drehbewegungen.

Muß man an mehreren Gelenken derartige Eingriffe machen, so ist dringend zu raten, das erst operierte Gelenk bis zu voller Gebrauchsfähigkeit kommen zu lassen, bevor man das nächste in Angriff nimmt. Man beginnt mit jenem, dessen Funktionsausfall am schwersten wiegt, wenn nicht besondere Schmerzhaftigkeit einem anderen den Vorzug einräumt.

Ich bin überzeugt, daß sich mit der „*klein- als groß*chirurgischen" Behandlung der Infektarthritis noch viel besseres wird erzielen lassen als heute, wenn sie an nicht zu weit vorgeschrittenen Fällen einsetzen kann. Sie ist eine schöne und sicher dankbare Aufgabe.

Literatur.

Becker, Gelenkuntersuchung bei einem Fall von Periarthritis destruens Umber. Virchows Archiv **264**, 1927. — *Billings*, bei *Römer*. — *Büdinger*, Die Behandlung chronischer Arthritis mit Vaselininjektionen. Wiener klin. Wochenschr. 1904, Nr. 17, S. 470. — *Burckhardt*, a) Über einfache chronische Synovitis. Arch. f. klin. Chir. **145**, 1927. b) Über das Häufigkeitsverhältnis der Tbc. usw. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 1927, S. 203 u. 204. — *Enderlen*, Persönliche Mitteilung. — *Flörcken*, Mittelrheinische Chirurgenvereinigung 23. I. 1926 in Wiesbaden. Aussprache Zentralbl. f. Chir. 1926, Nr. 16, S. 1017. — *Frangen-*

heim, bei *Wehner*, Die chirurgische Behandlung der chronischen (nicht spezifischen) Gelenkerkrankungen. Erg. d. Chir. u. Orthop. Bd. XIX, 1926, J. Springer. — *Franke, F.*, Zur operativen Behandlung der chronischen Gelenkentzündungen. Festschrift für Bruno Schmidt 1896. — *Fründ*, Reizbestrahlung zur Aufdeckung latenter Infektionen. Zentralbl. f. Chir. 1924, Nr. 50. — *Harding*, bei *Wehner*, die chirurgische Behandlung der chronischen (nicht spezifischen) Gelenkerkrankungen. Erg. d. Chir. und Orthop. **19**, 1926. — *Hartzell*, sämtliche Arbeiten bei *Allerhand*, Über die orale Sepsis und ihre Verhütungsmöglichkeiten. Zeitschr. f. Stomatologie 1924 H. 1. — *Hedri*, Zur Kenntnis der Phenolcampherwirkung in Gelenken. Arch. f. klin. Chir. **122**, 1922. — *Heubner*, Therapeutische Halbmonatshefte 1921. — *Jones*, Synovectomy of the knee joint in chron. arthr. Journ. of the Americ. med. assoc. **81**, Nr. 19. 1923. — *Kappis*, Allgemeine und spezielle chirurgische Diagnostik. Urban & Schwarzenberg 1924. — *Kroh*, Gelenkkapsel und Gelenkmäuse in einem Falle von A. def. adhaesiva. Arch. f. orthop. u. Unfall-Chir. **21**. 1922. — *Kuczynski* u. *Anthon:* Untersuchungen über die tonsillären Infektionen bei Erwachsenen. Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. **6**. 1928. Kongreßbericht. — *Kuntzen*, Erkennung ruhender Infektion usw. Arch. f. klin. Chir. **128**. 1925. — *Kuroda*, Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. 1927, zit. bei *Müller*. — *Küttner*, Ärztlicher Verein zu Marburg, 18. VII. 1906; Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 38. — *Löwenhardt*, Zeitschr. f. klin. Med. **97**. 1923. — *Mandl*, Novocainbehandlung der Muskelatrophie nach Verletzungen. Arch. f. klin. Chir. **129**, 1924. — *Morian*, Kasuistischer Beitrag zur Phenolcampherbehandlung der Gelenke bei Arthritis deformans. Mediz. Klinik 1928, Nr. 2. — *Müller, Günther, Peiser*, Die physikalisch-chemischen Ursachen der Wirkung des Phenolcamphermedikamentes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **124**. 1927. — *Müller, W.*, a) Zur Frage der operativen Behandlung der A. def. und des chronischen Gelenkrheumatismus. Arch. f. klin. Chir. **47**. 1894. b) Zur operativen Behandlung der A. def. Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, 80. Vers., Köln 1908. — *Murphy*, bei *Wehner*, Ergebnisse der Chirurgie u. Orthopädie **19**, 1926. — *Nieny*, Zur Behandlung der chronischen Arthritis. Zentralbl. f. Chir. 1927, Nr. 50. — *Payr*, a) Therapie der primären und sekundären A. def., Konstitutionspathologie der Gelenke. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **136**. 1926; b) Über Verlauf, Verhütung und Behandlung von Gelenkeiterungen. Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1917; c) Verlauf und Behandlung von Gelenkeiterungen usw. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **139**, H. 1—4. 1916; d) Der heutige Stand der Gelenkchirurgie. Arch. f. klin. Chir. **148**. 1927. — *Pribram, B. O.*, Zur Frage des Alterns usw. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **264**. 1927. — *Römer, O.*, Die Pathologie der Zähne. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie Bd. IV (II). 1928 J. Springer. — *Rosenow*, Sämtliche Arbeiten zit. bei *Römer*. — *Rost*, Chronische Entzündungen des Kniegelenkes nach Verletzungen. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 16. — *Rovsing*, a) Treatment of dry arthritis with injections of vaseline. Annals of surgery 1909, Dezember Ref. Zentralbl. f. Chir. 1910, Nr. 25, S. 868; b) Über Vaselininjektion in Gelenke, Indikationen, Technik und Resultate (Hospitalstidende 1913, Nr. 31, Dänisch). Ref. Zentralbl. f. Chir. 1914, Nr. 1 S. 29. — *Speed*, Synovectomy of the knee joint. R. Zentralorgan f. d. ges. Chir. **31**, 1925. — *Swett*, Synovectomy in chron. infect. arthritis. Zentralorgan f. d. ges. Chir. **21**. 1923. — *Steindler*, Synovectomy and fat removal in the knee. Ref. Zentralorgan f. die ges. Chir. **32**, S. 220, 1925. — *Umber*, a) Die Nosologie der Gelenkerkrankungen. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 1. b) Endokrine Periarthritis. Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 39. — *Wieland*, Therapeutische Halbmonatshefte **33**, 424. 1921.

(Aus der I. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Westend.
Direktor: Prof. Dr. *F. Umber*.)

Diabetes und Schwangerschaft.

Von
Prof. F. Umber und **Prof. M. Rosenberg.**

Eine ungewöhnlich große Zahl von sorgsam beobachteten Diabetischen unserer Klinischen Abteilung versetzt uns in die Lage, eine Reihe erneuter (s. Lit. 1, 2) einschlägiger Beobachtungen zur Frage der Beziehungen von Schwangerschaft und Kohlehydratstoffwechsel in dieser Festschrift für unsern Meister *Friedrich Kraus* beizusteuern, Beobachtungen, deren Mitteilung uns vom internen Standpunkt aus geradezu notwendig erscheint. Finden sich doch die meisten Fälle derart naturgemäß in geburtshilflichen Kliniken, woselbst in der Regel weder spezielle Erfahrungen auf dem Gebiete der Stoffwechselpathologie noch die zur Bearbeitung erforderlichen Einrichtungen zu Gebote stehen. Die enge Zusammenarbeit unserer Klinik mit dem zu unserer klinischen Gemeinschaft gehörigen geburtshilflichen Städtischen Krankenhaus Charlottenburg (Prof. *Schäfer*), war dabei der Bearbeitung unseres Problems besonders förderlich, ein Problem, das durchaus komplexer Natur ist.

Wissen wir doch heute, daß in der Schwangerschaft eine ganze Reihe von inkretorischen Drüsen, in erster Linie Ovarien und Hypophyse, eine veränderte Tätigkeit aufweisen, und daß ferner der echte Diabetes mit Sicherheit auf einer ungenügenden Funktion des Inselapparates beruht, die ihrerseits wieder Störung anderer innersekretorischer Drüsen, vor allem Nebennieren und Schilddrüse, zur Folge haben kann. So ist es nicht weiter verwunderlich, daß es bei einer Kombination von Schwangerschaft und Diabetes zu *Interferenzerscheinungen der inkretorischen Störungen* kommen kann, die von 2 verschiedenen Seiten her ausgelöst sind, und daß solche Interferenzerscheinungen einmal die Schwangerschaft und zweitens den Diabetes in ihrem Verlauf beeinflussen können. Bevor wir uns aber diesen wechselseitigen Einflüssen zuwenden, müssen wir zunächst 2 *physiologische Stoffwechselanomalien* der Schwangerschaft betrachten, die mit der diabetischen Stoffwechselabartung eine gewisse äußere Ähnlichkeit aufweisen und daher leicht zu einer Verwechslung

mit einem echten Diabetes führen können und tatsächlich nicht allzu selten dazu geführt haben.

Zunächst die *Schwangerschaftsglykosurie*, deren Abgrenzung von der Lactosurie Hochschwangerer und Wöchnerinnen durch die Unvergärbarkeit des Milchzuckers keinerlei Schwierigkeiten bereitet.

Die genauere Kenntnis der *Schwangerschaftsglykosurie*, die man weder Schwangerschaftsdiabetes noch Nierendiabetes nennen sollte, beginnt mit dem Jahre 1911, als *Maase*[3] und bald darauf *Porges*, *Novak* und *Strisower*[4] fanden, daß diese Glykosurie im Gegensatz zum echten Diabetes bei *normalem* oder nur wenig erhöhtem *Blutzuckerniveau* auftritt. Später zeigte es sich, daß Schwangere überhaupt sehr viel leichter zu Glykosurie neigen als nicht gravide Frauen, sei es, daß man ihnen eine gewisse Menge Traubenzucker verabfolgt (*Frank* und *Nothmann*[5]) oder kleine Mengen Phlorizin injiziert (*Kamnitzer* und *Joseph*[6]), oder schließlich die Zufuhr kleiner Zuckermengen mit einer Adrenalininjektion kombiniert (*Roubitschek*[7]). Die Schwangerschaftsglykosurie trägt durchaus die Züge einer Form der Zuckerausscheidung, die man zuweilen auch außerhalb der Schwangerschaft bei normalen oder wenig erhöhtem Blutzucker findet und mit dem unzutreffenden Namen „*renaler Diabetes*“ belegt hat. Da es sich nach unserer Auffassung hier wie bei der Glycosuria gravidarum weder um einen Diabetes noch um eine renale Ursache der Zuckerausscheidung handelt, haben wir[8] diese Formen der Glycosuria innocens als extrainsuläre Reizglykosurie bezeichnet. Die Schwangerschaftsglykosurie ist eine offenbar ätiologisch gesonderte Form dieser extrainsulären Reizglykosurie.

Die *Characteristica* der extrainsulären Reizglykosurie und somit der Schwangerschaftsglykosurie, die die *Abtrennung vom echten Diabetes* ermöglichen, sind folgende: 1. *Normaler* oder gar subnormaler, seltner leicht erhöhter (maximal etwa 150 mg-%) *Blutzucker*. 2. Eine *geringfügige*, meist nur wenige Gramm betragende *Zuckerausscheidung*, die aber zuweilen doch bis 30—40 g ansteigen kann. 3. *Paradoxer Charakter der Glykosurie*, d. h. die Zuckerausscheidung ist ganz oder weitgehend unabhängig von der Größe der Kohlehydratzufuhr. 4. *Fehlen aller diabetischen Beschwerden*. 5. *Gutartiger Charakter der Erkrankung*, der sich bei der eigentlichen Reizglykosurie durch Ausbleiben jeglicher Verschlimmerung auch bei diätetischer Vernachlässigung, bei der Schwangerschaftsglykosurie durch das Aufhören der Zuckerausscheidung nach Beendigung der Gravidität offenbart. 6. *Normaler Ablauf der Blutzuckerkurve* nach peroraler oder intravenöser Traubenzuckerbelastung, auch bei erhöhtem Faßpunkt der Kurve. (Näheres hierüber vgl. 1 und 2.) 7. Der *insulin-refraktäre Charakter der Glykosurie*, die durch Insulindosen, welche in Einheiten gemessen ein Mehrfaches der in Gramm ausgedrückten Zuckermenge betragen, gar nicht oder nur ganz wenig verringert

wird, niemals völlig schwindet, häufig sogar ansteigt (paradoxe Insulinwirkung).

In manchen Fällen von extrainsulärer Glykosurie oder Schwangerenglykosurie sind *alle* diese aufgezählten Kennzeichen der Stoffwechselanomalie vorhanden, in anderen kann dieses oder jenes weniger ausgesprochen sein oder fehlen. Am *sichersten* ist nach unserer Erfahrung das *refraktäre Verhalten der Glykosurie gegenüber Insulin,* auf das wir bereits 1924 eindringlichst hingewiesen und das wir auch weiterhin ausnahmslos bestätigt gefunden haben (8, 9).

Zur Illustration der extrainsulären Glycosuria gravidarum und ihres insulin-refraktären Charakters diene folgendes Beispiel:

Fall 1. Johanna Gau., 21jährige Stütze. Aufgenommen am 18. X. 1924. Aus stoffwechselgesunder Familie. Außer Masern und Diphtherie in der Kindheit und einer Rippenfellentzündung vor $1^1/_2$ Jahren nie krank, doch immer sehr nervös und leicht erregbar; vor $^1/_2$ Jahr Krampfanfall mit Bewußtlosigkeit auf der Straße. Menses seit 3 Monaten ausgeblieben, früher immer regelmäßig. Keine diabetischen Beschwerden. Kommt wegen Bruststichen ins Krankenhaus. Hier wurde eine Gravidität im 3. Monat, kein krankhafter Befund an den inneren Organen, hingegen eine Glykosurie bei einem normalen Nüchternblutzucker von 117 mg-% festgestellt. Die genauere Stoffwechseluntersuchung ergab folgenden Befund:

Datum	Kohlehydratzufuhr in g	Zuckerausscheidung in g	Insulineinheiten
21. X.	240	7,2	0
22. X.	0	1,8	0
23. X.	15	3,0	0
24. X.	240	*3,5* !	*80* !
25. X.	120	6,0	0

Also eine *paradoxe, insulin-refraktäre Glykosurie einer Schwangeren bei normalem Nüchternblutzucker und normaler Blutzuckerkurve* nach Belastung, da bereits 50 Minuten nach intravenöser Injektion von 15 g Dextrose der Nüchternblutzucker-Ausgangswert wieder erreicht war. Diagnose: *Schwangerschaftsglykosurie,* keine Indikation zur Unterbrechung der Gravidität oder zu irgendwelchen diätetischen Einschränkungen.

Die Schwangerschaftsglykosurie ist sicher häufiger, als sie nachgewiesen wird, da sie mangels irgendwelcher subjektiver Erscheinungen, nur bei wiederholter Untersuchung des Harns auf Zucker gefaßt wird, und diese Untersuchung bei der überwiegenden Mehrzahl der Schwangeren zu unterbleiben pflegt. Wir selbst haben in unserer klinischen Abteilung *8 Fälle von Schwangerschaftsglykosurie* beobachtet, teils bei Schwangeren, die wegen anderer Beschwerden das Krankenhaus aufsuchten, und bei denen hier die Glykosurie entdeckt wurde, teils bei sol-

chen, die uns wegen Verdacht auf Diabetes oder zur Stellung der Differentialdiagnose zwischen Diabetes in graviditate und Schwangerschaftsglykosurie eingewiesen wurden. Ältere Statistiken berichten über unwahrscheinlich hohe Prozentzahlen von Schwangerschaftsglykosurie, *Reichenstein*[10] beziffert sie auf 12% der Schwangeren, *Lépine*[11] gar auf 40%, *Stolper*[12] begegnete ihr bei 32 Schwangeren 6 mal (18%) und *Mann*[13], der unter 30 Hausschwangeren nur 1 Fall entdeckte, hat wohl Recht mit der Annahme, daß die hohen Prozentzahlen früherer Autoren auf den Umstand zurückzuführen sind, daß eine gelegentlich auftretende, minimale, quantitativ kaum oder eben meßbare Glykosurie bei Schwangeren verhältnismäßig häufig festgestellt werden kann; diese minimalen, nur gelegentlich auftretenden, alimentären Glykosurien geben aber kaum Veranlassung zur Verwechslung mit echtem Diabetes und sind daher von untergeordneter Bedeutung.

Die *Pathogenese der Schwangerschaftsglykosurie* ist noch ungeklärt. *v. Noorden*[14] nimmt für sie, wie für die Glycosuria innocens überhaupt, einen *leichten Defekt des Inselapparates* an, den man dann aber für fast jede Schwangere postulieren müßte, da die Schwangerschaftsglykosurie offenbar einen stärkeren Grad der nahezu bei jeder Schwangeren vorhandenen Glykosuriebereitschaft bilden würde, auf die sich die verschiedenen, oben genannten Methoden zur Frühdiagnose der Gravidität mittels provozierter Glykosurie stützen. Wir sehen, wie an anderer Stelle ausführlicher mitgeteilt wurde (2, 8, 9, 1), in der Schwangerschaftsglykosurie kein Zeichen einer unterwertigen Funktion des Inselapparates, die ja doch durch exogene Insulinzufuhr ausgleichbar sein müßte. Wir sehen die Ursachen der extrainsulären Reizglykosurie vielmehr in einer durch Reiz der Sympathicusbahn gesteigerten Glycopoese in der Leber. Dieser erhöhte Sympathicusreizzustand beruht auf gesteigerter nervöser Erregung, bei welcher auch endokrine Ursachen (Hypophyse, Ovarien bzw. Corpus luteum, Nebennieren) oder auch toxische eine auslösende Rolle spielen können! Daß speziell die Hypophyse antagonistisch zum Inselapparat eingestellt sein kann, dafür sprechen verschiedene experimentelle Erfahrungen wie z. B. Beseitigung der Insulinvergiftung, der hypoglykämischen Reaktion, durch Pituitrin. Interessant sind in dieser Hinsicht auch die Tierversuche von *H. Küstener*[15], der feststellte, daß bei trächtigen Hündinnen die alimentäre Glykosurie aufhörte, wenn er unter Schonung des trächtigen Uterus die Ovarien exstirpierte, daß sie aber bestehen blieb, wenn allein der Uterus exstirpiert wurde. Auch durch Implantation des Ovariums einer trächtigen Hündin auf eine nicht trächtige gelang es ihm, bei dieser eine alimentäre Glykosurie zu erzeugen. Den engen funktionellen Zusammenhang zwischen Hypophyse und Geschlechtsdrüsen haben aber *B. Zondek* und *Aschheim* in den letzten Jahren in ihren ausgezeichneten Untersuchungen aufgedeckt und in allen Einzel-

heiten fixiert. Nach *Marcel Labbé* und *Chevki*[45] sind Funktionsstörungen der Leber Ursache der Zuckerausscheidung.

Wie aber auch immer das Zustandekommen der Schwangerschaftsglykosurie theoretisch zu deuten ist, die praktische Erfahrung hat gezeigt, daß diese Form der Zuckerausscheidung in der Regel eine *völlig harmlose Erscheinung* ist, die keiner weiteren therapeutischen Berücksichtigung bedarf, falls ein beginnender Diabetes mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann (s. später), und die nach Beendigung der Gravidität von selbst wieder schwindet. Strengere Kohlehydratentziehung ist sogar wegen Steigerung der Schwangerschaftsacidose zu widerraten. Immerhin haben wir im Laufe der Jahre 2 Beobachtungen gemacht, die diese für die weit überwiegende Mehrzahl der Fälle geltende günstige prognostische Beurteilung doch etwas einschränken. In dem einen außerhalb des Krankenhauses von uns (U.) beobachteten Fall, der hier gleich kurz wiedergegeben werden soll, *nahm die Anomalie des Kohlehydratstoffwechsels während und unmittelbar nach jeder neuen Schwangerschaft* zu, in dem zweiten, weiter unten beschriebenen Falle, den wir auf unserer Diabetesstation im Krankenhaus erlebten, kam es bei Kohlehydratentziehung zu einem ausgesprochenen Coma diabeticum, an dem die Kranke trotz sofortiger Entbindung durch Kaiserschnitt zugrunde ging.

Der erste dieser beiden Fälle — seit 8 Jahren in laufender Beobachtung des einen von uns (U.) ist bereits an anderer Stelle teilweise von uns beschrieben worden (1, 8), es möge daher hier nur ein kurzer Auszug und eine bis heute fortgesetzte Ergänzung unserer früheren Mitteilungen folgen:

Fall 2. Lilly Rü., jetzt 29jährige Ehefrau. Mutter und Muttersmutter sowie mehrere Brüder und Vettern der Mutter leicht diabetisch. Januar 1920 wurde im 3. Monat der 1. Gravidität bei zufälliger Harnuntersuchung 0,3% Zucker festgestellt, der im weiteren Verlauf der Gravidität bis 1,2% stieg. Blutzucker am 9. III. 1920 0,133%, 29. III. 0,144%. 3 Tage nach der Entbindung bei gewöhnlicher Kost nur noch 0,3% Harnzucker, 4—6 Wochen später zuckerfrei. Oktober 1922 im 2. Monat der 2. Gravidität wieder 0,6% Harnzucker, der dann wieder zu den gleichen Werten wie in der 1. Schwangerschaft anstieg. Nach Belastung mit 100 Dextrose per os stieg der nüchtern um 0,150% liegende Blutzucker im 3. Schwangerschaftsmonat nach $^1/_2$ Stunde auf 0,230% und war nach 2 Stunden auf 0,165% abgesunken. 2—3 Wochen nach der 2. Entbindung hörte die Glykosurie bei gemischter Kost, aber Vermeidung von Zucker wieder auf, als Patientin aber im Oktober 1922 wieder Süßigkeiten zu sich nahm, wurden wieder 0,3% Harnzucker nachgewiesen. Eine kurze klinische Beobachtung im Januar 1923 ergab bei KH-Zufuhr unter 110 g keine Glykosurie, bei 300 KH einschließlich 75 g Zucker 6,6 g Harnzucker. Nach Belastung mit 100 g Dextrose stieg jetzt der Nüchternblutzucker von 0,114% in $^1/_2$ Stunde auf 0,278% und war nach 2 Stunden noch auf 0,211% erhöht. Patientin lebte dann mehrere Monate lang ohne Zucker und Süßigkeiten, weitere Graviditäten wurden widerraten. Im Mai 1924 war sie ohne jede diätetische Einschränkung vollkommen zuckerfrei. Anfang März 1927

erneute, 3. Gravidität. Am 21. IV. 1927 bei 124 KH der Kost 0,1% Zucker = 0,9 g Tagesmenge, keine Acetonkörper. Am darauffolgenden kohlehydratfreien Tag völlig zuckerfrei. Spuren von Aceton und Acetessigsäure. Am 20. X. 1927 bei 156 KH der Kost = 1,4% = 18,2 g Zucker. Am darauffolgenden KH-freien Tag 0,2% = 2,6 g Zucker mit Spuren Aceton. Am 21. XI. 1927 5 KH der Kost: 0,6% = 10 g Zucker, starke Acetonkörperreaktionen, am folgenden KH-freien Tag 0,2% = 1,7 g Zucker. Die Geburt erfolgte am 4. XII. 1927, in den ersten Tagen nach dem Partus noch zeitweise geringe Glykosurie. Vom 13. XII. 1927 an Aglykosurie trotz Ansteigen auf 120 g KH und mehr in der Kost. Völliges Wohlbefinden. Die Kinder sind sämtlich gesund.

In solchen offenbar sehr seltenen Fällen von Schwangerschaftsglykosurie, bei denen jede neue Schwangerschaft zu einer allmählichen Zunahme der Störungen im Kohlehydrathaushalt führt — vielleicht gehört auch der von *Grünthal*[16] und *Lublin*[17] aus der *Minkowski*schen Klinik beschriebene Fall in diese Gruppe — wird man daher von weiteren Schwangerschaften abraten. Jedenfalls ist uns bisher kein Fall bekannt, in dem eine *Schwangerschaftsglykosurie später zu einem echten fortschreitenden Diabetes geführt hat, wohl aber kann*, wie wir noch sehen werden, *ein echter insulärer Diabetes in der Schwangerschaft zuerst manifest werden, nach der Entbindung vorübergehend wieder in Latenz treten und dann schließlich nach Monaten oder Jahren erneut auftreten, um darauf dauernd bestehen zu bleiben.* —

Eine weitere Anomalie des Stoffwechsels der Graviden ist *die Schwangerschaftsacidose*, charakterisiert durch *Ausscheidung von Acetonkörpern*, die besonders gegen Ende der Gravidität auftreten und ebenfalls mit der Entbindung verschwinden. *Porges* und *Novak*[18] haben zuerst gezeigt, daß die Acetonurie *bei Kohlehydratbeschränkung* in allen Monaten der Schwangerschaft ein verhältnismäßig häufiges Ereignis ist, und daß im 9. Schwangerschaftsmonat sogar erhebliche Mengen von Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure bei einer Kost von 104 g Eiweiß, 168 g Fett und 36 g Kohlehydraten am 3. Tage ausgeschieden werden können. Aber nicht nur im Harn, sondern auch im *Blut* können die Acetonkörper vermehrt sein. *Bockelmann, Bock* und *Rother*[19] haben nachgewiesen, daß der Acetonkörpergehalt im Blute der Schwangeren durchschnittlich um 43,8% höher liegt als der Normalwert nichtgravider Frauen. Ebenso stellten diese Autoren sowie *Leimdörfer, Novak* und *Porges*[20] und *Hasselbach* und *Gammeltoft*[21] fest, daß gegen Ende der Schwangerschaft und während des Geburtsaktes das *Kohlensäurebindungsvermögen des Blutplasmas* erheblich herabgesetzt ist, ein Zeichen der *Alkaliverarmung* (*sog. Acidose*) des Organismus, die durch Anhäufung der sauren Ketonkörper bedingt ist.

Die Ursache für diese Neigung zur *Ketose* oder *Acidose* bei Schwangeren ist ebenfalls noch nicht völlig geklärt. Sie scheint bei *Schwangerschaftstoxikosen stärker* zu sein als bei ungestörter Gravidität und tritt

am stärksten bei einer ketogenen, d. h. kohlehydratarmen, fett- und eiweißreichen Kost in Erscheinung. Es liegt nahe, an Störungen der Leberfunktion (Urobulinurie und abnorme, hohe und lange alimentäre Hyperglykämie, *Gottschalk*[42]) zu denken, da der Leber die Bildung und vielleicht auch *Zerstörung der Ketonkörper* obliegt, zumal ja bei der schwersten Schwangerschaftsintoxikation, der Eklampsie, schwere anatomische Leberschädigungen nachweisbar sind. *Gottschalk*[22] führt neuerdings die Schwangerschaftsacidose auf den Umstand zurück, daß dem mütterlichen Organismus zur Ernährung des Fetus erhebliche Kohlehydratmengen entzogen werden, doch ist er der Meinung, daß auch diese Annahme keine völlig befriedigende Erklärung bildet, zumal da geringere Acidosegrade schon in frühen Stadien der Schwangerschaft, ja selbst im Prämenstrium (*Kleesattel*[23], *Szarka* und *Waldbauer*[24]) nachweisbar sind, und man daher zu der Vermutung gedrängt wird, daß der intermediäre Stoffwechsel in der Schwangerschaft eine Umstimmung derart erleidet, daß vorwiegend ketogene Substanzen (Fettsäuren und Aminosäuren), wenig antiketogene (Kohlehydrate) zur Verbrennung gelangen. Wir schreiben der ungenügenden glykogenen Funktion der Schwangerenleber, der „*Dyszooamylia gravidarum*“, wie sie der eine von uns (U.) bezeichnet hat, eine wichtige ursächliche Rolle zu.

Wie dem auch sei, jedenfalls muß man mit dieser starken Acidoseneigung der Schwangeren rechnen und darf, wie wir dies mehrfach gesehen haben, lediglich aus dem *gleichzeitigen Vorhandensein von Glykosurie und Ketonurie keineswegs auf einen echten Diabetes* schließen und eine Schwangerschaftsglykosurie ablehnen. *Gottschalk* hat kürzlich[22] einen sehr lehrreichen Fall dieser Art von Schwangerschaftsglykosurie mit starker Acidose mitgeteilt, und *v. Noorden* betont sogar, daß *starke* Acidose bei *geringer* Glykosurie eher *für* als *gegen* Schwangerschaftsglykosurie spricht. Diese Schwangerschaftsacidose ist nun keineswegs als gleichgültiges Ereignis anzusehen, im Gegenteil erfordert sie sorgsame Berücksichtigung und eine *Vermehrung der Nahrungskohlehydrate*, damit sie nicht überhand nimmt, da sonst selbst bei einer einfachen Schwangerschaftsglykosurie durch Kohlehydratentziehung ein echtes *Coma acidoticum* entstehen kann, wie wir es in einem ganz ungewöhnlichen, bereits früher mitgeteilten Fall (1) in unserer Diabetesstation erlebt haben:

Fall 3. Erna Co., 31 jährige Ehefrau. Muttersmutter mit etwa 50 Jahren zuckerkrank geworden, sonst keine Stoffwechselkrankheiten in der Familie. Außer Diphtherie und Halsentzündungen früher nie krank. 1 Abort, 3 Partus. Bei der Aufnahme am 30. VIII. 1919 besteht seit *Ende Februar* wieder eine Gravidität, seit 5 Wochen starkes Jucken am Genitale und den Oberschenkeln. *Vor* $3^1/_2$ *Wochen* wurde deshalb der *Morgenurin* untersucht, das Ergebnis war *negativ; am 27. VIII.* hingegen ergab die Harnuntersuchung *4,1% Zucker*, kein Aceton. Diabetische Erscheinungen außer dem Juckreiz bestanden nicht. — Befund:

Kräftige, gesund aussehende Frau im 7. Graviditätsmonat, ohne krankhaften Befund an den inneren Organen. 1. IX. Nüchternblutzucker 156 mg-%; bei Zufuhr von 175 g KH werden 41 g Zucker und 1,8 g β-Oxybuttersäure im Harn ausgeschieden, dabei auffallend niedrige Harnmengen von 700—900 ccm. 3. IX. Nach 2 Gemüsetagen zuckerfrei bei einer NH_3-Ausscheidung von 2,19 g (normal gegen 1 g) und 31,3 g (!) β-Oxybuttersäure. 7. IX. Bei KH-freier Kost keine meßbare Glykosurie, β-Oxybuttersäure-Ausscheidung von 20—30 g, NH_3 2—3 g, trotz Zufuhr von 40 g Natr. bicarbon. 8. IX. Wegen der dauernd hohen Acidose werden 3 Reistage eingeschaltet, an denen 380—476 g (!) KH gereicht und nur 2—10 g (!) Zucker ausgeschieden werden; dabei geht die β-Oxybuttersäure-Ausscheidung auf 3 g, die des NH_3 auf 0,8 g zurück. 12. IX. Am folgenden Gemüsetag und KH-freien Tag bleibt Patientin zuckerfrei, die β-Oxybuttersäure steigt wieder auf 12,6 g, das NH_3 auf 2,29 g, deswegen wieder 2 gemischte KH-Tage. Am Abend des 13. IX. starkes Erbrechen, an diesem Tage Harn zuckerfrei, enthält aber 13,1 g β-Oxybuttersäure, 3,3 g NH_3. Am 14. IX. hält das Erbrechen an, starke Mattigkeit und Völlegefühl im Magen. An diesem Tage Urin zuckerfrei, enthält 6,5 g β-Oxybuttersäure, 1,93 g NH_3. Gegen Abend setzt ein typisches Coma diabeticum ein, an dem Patientin trotz der sofort durch Kaiserschnitt erfolgten Entbindung und intravenöser Infusion von Lävulose und Natr. bicarbon. innerhalb 6 Stunden zugrunde geht. Es sei besonders darauf hingewiesen, daß diese unsere Beobachtung der Zeit *vor* der Insulinentdeckung angehört. —

Was den *Einfluß des insulären Diabetes auf die Schwangerschaft* betrifft, so ist es eine bekannte Tatsache, die bereits von den älteren Diabetesautoren des vorigen Jahrhunderts hervorgehoben wird, daß eine Zuckerkranke außerordentlich selten schwanger wird. *Naunyn*[25] hat einen einzigen Fall von Gravidität bei Diabetes beobachtet, *Bouchardat*[26] überhaupt keinen, *Offergeld*[27] hat bis zum Jahre 1908 nur 64 Fälle aus der Weltliteratur zusammengestellt. Nach *H. Seitz*[28] konzipieren nur 5% der diabetischen Frauen. *v. Noorden* gab in der vorletzten Auflage seines Buches an, daß von 240 verheirateten Frauen seiner Beobachtung zwischen 20 und 40 Jahren nur 9 nach Ausbruch des Diabetes schwanger wurden. Der letzten Auflage seines Buches zufolge hat *v. Noorden* 43mal normal bis zum Ende verlaufende Schwangerschaften bei Frauen erlebt, die während der Gravidität in seiner Behandlung blieben. Wir selbst haben unter den letzten 300 weiblichen Zuckerkranken der Krankenhausabteilung *21 Fälle* erlebt, die während des Diabetes eine Schwangerschaft durchmachten, davon drei 2mal und eine andere, deren Krankengeschichte wir unten noch kurz wiedergeben werden, sogar 4mal. Diese letztere Beobachtung ist aber zweifellos eine große Seltenheit. In 6 von diesen 21 Fällen begann der Diabetes während der Gravidität oder wurde wenigstens zu dieser Zeit manifest und nachgewiesen, und trat teilweise nach Beendingung der Gravidität vorübergehend wieder in Latenz.

Die *Seltenheit der Schwangerschaft bei Diabetischen* beruht offenbar auf einer Erschwerung der Konzeption, für die einmal die Allgemeinschädigung anzuschuldigen ist, die der Organismus durch die Stoffwechselstörung erleidet, und ferner die bei zuckerkranken Frauen häufigen

Schleimhautkatarrhe und Atrophie der Genitalien. Falls es dennoch zu einer Konzeption kommt, so pflegt die Schwangerschaft doch allerhand *Komplikationen* aufzuweisen, am häufigsten ist der *Abort*, der in mindestens 50% der Fälle beobachtet wurde. Für sein Zustandekommen sind die eben genannten, die Konzeption erschwerenden Umstände, sowie eine geringere Vitalität des Eies, Ernährungsstörungen der Placenta, und ein bei Zuckerkranken sehr häufig beobachtetes *Hydramnion* verantwortlich zu machen. *v. Noorden* berechnet die Abortgefahr auf 30% der Schwangerschaften. Sehr groß ist auch bei Vermeidung des Abortes die Wahrscheinlichkeit eines *intrauterinen Absterbens* der Kinder, die von *Seitz* mit 50% angegeben wird; am häufigsten scheint dieses Ereignis im 5. Schwangerschaftsmonat zu sein. Bei normalem Verlauf der Schwangerschaft sind die *Kinder häufig lebensschwach*, weisen einen *Hydrocephalus* auf, und gehen nach *Cron*[35] in 80% der Fälle in den ersten Lebenstagen zugrunde. Andererseits wird auch eine übernormale körperliche Entwicklung der Kinder berichtet (*Kaufmann*[43], *Springer*[44]) und vermutungsweise auf das vermehrte Zuckerangebot durch den erhöhten Blutzucker zurückgeführt. Auch wir haben zuweilen die Geburt erheblich übergewichtiger Kinder durch diabetische Mütter erlebt (s. z. B. Fall 6). *v. Noorden* bestreitet die Mehrzahl dieser ungünstigen Einflüsse des Diabetes auf Mutter und Kind, falls die diabetische Erkrankung während der Schwangerschaft regelrecht und sachgemäß behandelt wird. Auch unter unseren 21 Fällen oder 27 Graviditäten bei echtem Diabetes wurde 15 mal ein lebensfähiges Kind erzielt. Dieser Prozentsatz wird aber unter dem Einfluß der modernen Diät-Insulintherapie sicher noch wesentlich günstiger werden.

Ob eine diabetische Mutter ein *diabetisches Kind* zur Welt bringen kann, scheint zweifelhaft; die einzige Beobachtung der Literatur, die in diesem Sinne sprechen würde, ist eine kürzlich erfolgte Mitteilung *Ambards*[29], der eine schwere Diabetica ein Kind gebären sah, das noch mehrere Stunden nach der Abnabelung eine *Hyperglykämie* und *Glykosurie* zeigte. Mutter und Kind starben noch am Tage der Entbindung, dieses wies bei der Obduktion eine Vermehrung des Bindegewebes im Pankreas auf, aber keine erkennbaren Veränderungen am Inselapparat.

Die theoretische Überlegung, *welchen Einfluß die Schwangerschaft auf die diabetische Stoffwechselstörung ausüben kann*, führt notwendigerweise zu dem Ergebnis, daß eine solche Einwirkung sowohl in bonam als in malam partem möglich ist. Einmal wissen wir aus den Anfängen der Insulindarstellung, daß der *Inselapparat im fetalen Pankreas vor dem exkretorischen Parenchym angelegt wird* (woraus sich ja eine Methode der Insulindarstellung ableitete); es wäre also durchaus möglich, daß bei der innigen Symbiose, in der Mutter und Kind miteinander stehen, das

fetale Pankreas mit für das insuffiziente der Mutter einspringt, seine Insulinproduktion unterstützt und dadurch den mütterlichen Diabetes bessert. Andererseits wissen wir aus den schönen Untersuchungen *F. M. Allens*[30], daß *jeder Gewebsansatz einen Mehrbedarf an Insulin* bedeutet, und insbesondere gilt dies für die Ernährung und das schnelle Wachstum des Fetus, der dem mütterlichen Organismus erhebliche Insulinmengen entziehen muß, solange die fetale Insulinproduktion noch fehlt oder ungenügend ist.

Entsprechend diesen divergenten theoretischen Möglichkeiten sind sowohl die *tierexperimentellen Erfahrungen* als auch die klinischen Beobachtungen an diabetischen Frauen durchaus widersprechend. Während *Carlson*, *Drennan* und *Ginzburg*[31] bei Exstirpation des Pankreas von trächtigen Hündinnen fanden, daß ein Diabetes bei diesen Tieren ausblieb, solange die Feten am Leben waren, aber nach Absterben oder nach der Geburt derselben auftrat, Ergebnisse, die *Pitamada*[32] und *Aron*[33] in ähnlich ausgeführten Experimenten bestätigen konnten, stellte *F. M. Allen*[34] eher einen ungünstigen Einfluß der Schwangerschaft auf trächtige Hündinnen fest, deren Bauchspeicheldrüse vorher größtenteils oder völlig entfernt war.

Ebenso sehen wir bei den *menschlichen Zuckerkranken die verschiedensten Verlaufsarten des Diabetes während der Schwangerschaft.* Die vermehrten Ansprüche, die die Gravidität an den Inselapparat stellt, können bewirken, daß die Zuckerkrankheit, die vorher latent war, während der Gravidität manifest wird, ein Ereignis, das wir zufällig im letzten Jahre bei 6 Fällen unseres Diabetikermaterials festzustellen Gelegenheit hatten. Man muß sich ein solches Vorkommen wohl so vorstellen, daß bei solchen Frauen bereits eine relative Unterfunktion des Inselapparates vorliegt (Diabetes latens *Escuderos*[34a]), die aber noch nicht groß genug ist, um bei der Belastung durch die normalen diätetischen Ansprüche Ausfallserscheinungen hervorzurufen; kommt nun aber eine Extraanforderung durch die Gravidität hinzu, so wird die vorher latente Insulinsuffizienz manifest, es kommt zu Hyperglykämie und Glykosurie und zu diabetischen Beschwerden. Ist die Unterfunktion des Inselapparates nicht zu schwer, so kann der Diabetes post partum wieder einige Zeit in Latenz treten, mindestens Glykosurie und diabetische Beschwerden schwinden, und in solchen Fällen kann die *Differentialdiagnose gegenüber einer extrainsulären Glycosuria gravidarum außerordentlich schwer* sein, insbesondere wenn der Blutzucker nach der Entbindung ganz oder fast zur Norm absinkt und auch die Blutzuckerkurve nach Zuckerbelastung keinen einwandfreien Ausschlag gibt. Als sicherstes differentialdiagnostisches Merkmal hat sich uns in solchen Fällen das *Verhalten der Glykosurie gegenüber reichlichen Insulindosen* bewährt: Bei der Schwangerschaftsglykosurie reagiert der Harnzucker *nicht* oder kaum, beim echten insu-

lären Diabetes wird er *leicht* zum Verschwinden gebracht. Folgender sehr lehrreicher, kürzlich von uns beobachteter Fall möge diese schwierigen differentialdiagnostischen Fragen illustrieren:

Fall 4. Agnes Mö., 34jährige Ehefrau. Keine Stoffwechselkrankheiten in der Familie. 1914 Fehlgeburt im 7. Monat (angeblich nach Bandwurmkur), damals während der Schwangerschaft geschwollene Knöchel. 1916, 1924 und 1925 je ein normaler Partus, während dieser letzten Schwangerschaft im 6. Monat Nierenentzündung, die nach der Entbindung ausheilte. Sonst als Kind Masern und Diphtherie und 1912 Gelbsucht. Seit dem Tode des ersten Mannes (1916) sehr nervös, wenig leistungsfähig und leicht erregbar. Im Juli 1926 wegen starker Mattigkeit genaue Untersuchung (auch des Urins!). Es wurde kein krankhafter Befund erhoben, nur eine beginnende neue Gravidität festgestellt. Letzte Menses im Juni 1926 und ungewöhnlich stark. Oktober 1926 wegen Herzneurose in Behandlung, der Urin wurde wegen der Schwangerschaft dauernd kontrolliert. Vor Weihnachten 1926 starke Überanstrengung infolge schwerer häuslicher Arbeit, in den Weihnachtstagen Konflikt mit dem Ehemann, danach schwerer „nervöser Zusammenbruch“. Patientin lag einige Tage zu Bett. *Zwischen Weihnachten und Neujahr trat starker Durst auf*, deswegen wurde am *30. XII. 1926* erneut der Urin untersucht und *Zucker* darin *gefunden*. In den letzten $1^1/_2$ Jahren 13 Pfund Gewichtsabnahme.

1. Krankenhausbeobachtung vom 2. I. bis 26. II. 1927.

Sehr leicht erregbare, nervöse Frau mit leicht vergrößerter Schilddrüse, aber ohne sonstige thyreotoxische Erscheinungen und ohne krankhaften Befund an den inneren Organen. *Gravidität im 5. bis 6. Monat.* Bei einer Einstellung auf 60 g KH, 52 g Eiweiß und 120 g Fett: im Harn 40 g Zucker, 10 g β-Oxybuttersäure und 3,3 g NH_3. Blutzucker 160 mg-%. 10. I. Bei gleicher Einstellung und *Zulage von 3mal 20 Einheiten Insulin zucker- und acidosefrei.* Bei allmählichem Abbau des Insulins *blieb Patientin zuckerfrei*, so daß sie am 14. II. bei der gleichen Kost auch ohne Insulin aglykosurisch und normoglykämisch (Nüchternblutzucker 120 mg-%) war, aber eine *ansteigende Acidose* aufwies. Am 26. II. wurde sie *ohne Insulin zuckerfrei mit 84 g Kohlehydraten der Kost* bei einer β-Oxybuttersäureausscheidung von 6—14 g und 2—2,5 g NH_3 (Schwangerschaftsacidose) entlassen.

2. Krankenhausbeobachtung vom 14. bis 16. III. 1927.

Hat sich in der Zwischenzeit leidlich wohl gefühlt und war *bei gleicher KH-Zufuhr dauernd zuckerfrei.* Seit 14 Tagen geschwollene Füße und starke Zunahme des Leibesumfanges. Uterus handbreit unterm Nabel. Auch *bei 96 KH zuckerfrei*, dabei 3,4 g β-Oxybuttersäure und 1,3 g NH_3. Blutzucker 130 mg-%. Alkalireserve im Blut normal (*van Slyke* 61). Da der Eintritt der Geburt in den nächsten Tagen zu erwarten ist, mit gleicher Diätvorschrift auf die geburtshilfliche Abteilung (Prof. *Schäfer*) verlegt, wo in den nächsten Tagen eine mäßige Albuminurie ($1^1/_2$‰), Cylindrurie und Hypertonie (150 mm Hg systolisch) beobachtet wurde.

3. Krankenhausbeobachtung vom 16. IV. bis 10. V. 1927.

Normaler Partus am 9. IV. Bei der vorgeschriebenen Diät *dauernd zuckerfrei.* 19. IV. *Blutzucker 145 mg-%, auch bei 120 KH zuckerfrei.* 25. IV. *Bei stärkstmöglicher KH-Belastung* (234 g KH) *ebenfalls zuckerfrei.* Blutzucker 165 mg-%. Blutzuckerkurve nach intravenöser Belastung mit 15 g Dextrose leicht pathologisch, indem der Blutzucker nach 100 Minuten noch auf 180 mg-% erhöht ist. Entlassen mit gewöhnlicher Kost und zuckerfrei.

Am 7. V. 1927 wieder vorgestellt, *ißt alles und ist dabei zuckerfrei. Nüchternblutzucker* leicht erhöht (*146 mg-%*), *nach intravenöser Belastung* mit 15 g Dextrose *ist der Blutzucker nach 100 Minuten fast auf den Ausgangswert*, nämlich auf 150 mg%, wieder *abgesunken.*

4. Krankenhausbeobachtung vom 26. IX. bis 17. XI. 1927.

Bis Ende August bei gewöhnlicher Kost sehr wohl gefühlt und gut an Gewicht zugenommen. Seit Anfang September im Anschluß an einen Brechdurchfall wieder sehr matt und stärkerer Durst, der bereits im Juni begann, von der Patientin aber auf das Seeklima — sie befand sich zur Erholung an der Ostsee — zurückgeführt wurde. Am *20. IX.* erneute Harnuntersuchung ergab *6,2% Zucker* und *reichlich Aceton.* In stark reduziertem und ausgetrocknetem Zustand aufgenommen. Am *1. KH-freien Tag 64 g Zucker* ausgeschieden und gegen 20 g β-Oxybuttersäure. Blutzucker *259 mg-%!* 1. X. Bei *36 KH sind zur Aglykosurie 76 Einheiten Insulin* erforderlich; dabei schwindet auch die Ketonurie. Allmählicher Insulinabbau. 17. XI. 20 Insulineinheiten sind die geringste Menge, mit der die Patientin bei 36 g KH zucker- und säurefrei bleibt; dabei *hoher Blutzucker zwischen 230—250 mg-%.* Mit dieser Einstellung entlassen.

In diesem Falle hätte man nach dem günstigen Verlauf der Stoffwechselstörung im Anschluß an die Entbindung gewisse Zweifel haben können, ob es sich wirklich um einen echten Diabetes oder nur um eine Schwangerschaftsglykosurie gehandelt hatte, da die Zuckerausscheidung auch bei gewöhnlicher Kost völlig fortblieb, der Blutzucker allmählich absank und auch die Blutzuckerkurve sich immer mehr der normalen Form näherte. *Für echten Diabetes* sprach aber vor allem die schnelle Wirkung des Insulins auf die Glykosurie. Der weitere Verlauf gab diesem nach unserer Auffassung wichtigsten differentialdiagnostischen Merkmal Recht, indem die Patientin, nachdem der Diabetes nach der Entbindung einige Zeit in Latenz getreten war, nach 4 Monaten, ohne gravid zu sein, mit einem mittelschweren-schweren Diabetes zu uns zurückkehrte, der nunmehr einer dauernden Insulinierung bedarf.

Vor der Insulinära war die *Prognose des durch Schwangerschaft komplizierten Diabetes oft sehr schlecht* (*F. Hirschfeld*[40] u. a.), da die Mutter häufig während der Gravidität, intra oder kurz post partum am Coma diabeticum zugrunde ging. Die Mortalität der diabetischen Schwangeren wurde auf 50% geschätzt, günstige Ausgänge bei leichten und leichtesten Fällen wurden von *Forssner*[36], *Neumann*[37], *Lublin*[17] und *Bingel*[38], bei einem schwereren acidotischen Fall von *Potjahn* und *Nickel*[39] mitgeteilt.

Hierher gehören folgende unserer eigenen Erfahrungen:

Fall 5. Ehefrau Hildegard Weck., geboren 1889. April 1919 ausgedehnte Furunkulose, erst im September 1919 im Urin 3% Zucker und Säure festgestellt, die auch auf KH-Beschränkung nicht schwanden. Einige Jahre vor Feststellung der Zuckerkrankheit Abort und 1 Partus; das Kind starb während der Geburt.

Klinische Beobachtung vom 13. II. bis 6. III. 1920. Sehr guter Ernährungszustand. Schwerer acidotischer Diabetes: Nüchternblutzucker 227 mg-%, geringe Acidose. Trotz wochenlanger KH-freier Kost keine Aglykosurie, keine nennenswerte Verminderung des Blutzuckers und dauernd mäßige Acidose (5—6 g β-Oxybuttersäure täglich). Bei der Entlassung bei 100 KH 42 g Zucker, bei KH-freier Kost 11 g, mäßige Acidose.

In der Folgezeit zu Hause mäßige KH-Beschränkung. Fast 1 Jahr später, am *26. II. 1921 Geburt eines gesunden Mädchens* von 3750 g. In der Schwanger-

schaft völliges Wohlbefinden, keine diabetischen Beschwerden. Das *Kind* wurde nicht genährt und soll am 13. Lebenstage an Herzfehler *gestorben* sein.

Ganz ungewöhnlich sind der *verhältnismäßig gutartige Charakter des Diabetes*, die Tatsache einer *4maligen Konzeption* während desselben, sowie der *3malige ungestörte Schwangerschaftsverlauf* mit Erzielung voll lebensfähiger Kinder in folgendem Falle:

Fall 6. Der Vater unserer im Jahre 1896 geborenen Patientin Else Bachst. war zuckerkrank und starb mit 34 Jahren; sonst stammt sie aus stoffwechselgesunder Familie. Als Kind hatte sie Masern, war während der Schulzeit ziemlich dick, wurde mit 17 Jahren tonsillektomiert. Menarche mit 18 Jahren, Periode stets unregelmäßig, dauert 8 Tage. *1917* Anschwellung der Schilddrüse, Schwitzen, Müdigkeit, Abmagerung, viel Durst, Hautjucken, Nebelbildung im rechten Auge (Star!), leicht erregbar, stärkster Heißhunger. In einem Sanatorium wurden 6% Zucker im Harn festgestellt, eine KH-arme Kost durchgeführt und die damals 21jährige (!) Patientin nach 3 Monaten zuckerfrei entlassen.

1920 erster normaler, nur 4 Wochen vor der erwarteten Zeit eintretender *Partus*, während der Gravidität soll der Urin stets zuckerfrei gewesen sein, auch will sich Patientin in dieser Zeit besonders wohl gefühlt haben; ob nach der Entbindung wieder eine Glykosurie auftrat, kann Patientin nicht mehr sicher angeben. Kurz nach dem Partus stärkere Trübung des rechten Auges, derentwegen 1924 eine Staroperation ausgeführt wurde.

1921 Abort im 3. Monat nach einem Trauma.

1922 wiederum Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Gewichtsabnahme, 4% Zucker; nach 8wöchigem Sanatoriumsaufenthalt mit 1% Zucker entlassen. Danach hat sich Patientin wohl gefühlt. 1924 in Breslau zum erstenmal mit Insulin behandelt. Bei 90 KH 16 g Zucker, nach Zulage von 20 Einheiten Insulin 6—10 g Zucker.

1924/1925 in der Frauenklinik in Münster *3. Gravidität*, die 4 Wochen vor dem normalen Termin zur Geburt eines *9pfündigen Kindes* führte. Während der Schwangerschaft „Nierenentzündung", geschwollene Beine, Zucker und Aceton im Harn, die weder auf Diät noch auf Insulin völlig geschwunden sein sollen, Herzstörungen, Abmagerung. — 1925—1926 allmähliche Verschlechterung des Befindens, Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Heißhunger, Herzklopfen.

1. Eigene klinische Beobachtung auf der Diabetesstation vom 27. VIII. bis 10. IX. 1926.

Mittelgroße, grazile, abgemagerte Frau. Auffallend weite, auf den ersten Blick an Basedow erinnernde Lidspalten. Keine Struma, keine Basedow-Symptome, Grundumsatz normal (—1% nach *Krogh*). Bei 120 KH 35 g Harnzucker, bei KH-freier Kost 8 g, keine Acetonurie. Blutzucker 146 mg-%. Bei 120 KH sind 56 E Insulin zur völligen Aglykosurie erforderlich, bei 120 KH und 48 E 4 g Zucker. Bei 48 KH und 32 E Insulin zuckerfrei, bei 54 KH und der gleichen Insulinmenge 2—4 g Harnzucker trotz eines normalen Nüchternblutzuckers von 117 mg-%. Am 10. IX. 1926 entlassen mit einer Diät von 48 KH und 2mal 20 E Insulin täglich.

2. Eigene klinische Beobachtung vom 31. I. bis 3. II. 1928.

Hat aus wirtschaftlichem Notstand Diät und Insulinkur nur 8 Wochen lang durchführen können, dann sich vorwiegend von KH-reichen Nahrungsmitteln ernährt. Trotzdem Wohlbefinden. Januar 1927 bei ambulanter Untersuchung in 2 l Tagesharn 3,25% Zucker, kein Aceton. Im *August 1927* stellte sich Patientin ambulant wieder vor, da sie sich im *3. Monat* einer neuen, *4. Gravidität* befand. Trotz der völligen diätetischen Vernachlässigung enthielt der Harn nur *0,8%*

Zucker, kein Aceton. Es wurde deswegen eine Schwangerschaftsunterbrechung für nicht notwendig erachtet, doch regelmäßige Vorstellung in 1—2 wöchentlichen Abständen angeraten. Patientin kam jedoch erst am 31. I. 1928, im 9. Lunarmonat der Schwangerschaft zur Aufnahme. Sie schied jetzt bei 144 KH 23—29 g Zucker aus, hatte aber eine mittelstarke Ketonurie von 4—7 g β-Oxybuttersäure. An einem KH-freien Tag Glykosurie von 5 g, *Blutzucker* **126** *mg-%* (!). In der Nacht vom 3. bis 4. II. 1928 wegen beginnender Wehen in das geburtshilfliche Krankenhaus verlegt. Hier erfolgte am Morgen des 4. II. 1928 in Steißlage die Geburt eines *kräftigen 9 pfündigen Kindes.* Bei verhältnismäßig KH-reicher Kost (mehlhaltige Milchsuppen) wurden in den folgenden Tagen 40—80 g Zucker ausgeschieden, während die *Ketonurie gleich nach der Entbindung aufhörte.* Patientin nährte das Kind selbst unter Zugabe künstlicher Ernährung. Am 10. II. 1928 nach unserer Diabetesstation zurückverlegt.

3. Eigene klinische Beobachtung vom 10. II. bis 10. III. 1928.

Bei 72 KH 26 g Zucker im Harn, bei 48 KH 8—18 g, bei KH-freier Kost 1,3 g Nüchternblutzucker *128 mg-%* (!). Bei 48 KH und 20 E Insulin 8 g Harnzucker. Bei 120 KH beträgt die Glykosurie 46 g, bei gleicher Kost und Zulage von 24 E Insulin 2,5 g, von 32 E Insulin 1—3 g. Die *Blutzuckerkurve* nach intravenöser Zufuhr von 15 g Dextrose zeigte einen durchaus *pathologischen, diabetischen Ablauf,* indem der vor der Injektion 134 mg-% betragende Nüchternblutzuckerwert unmittelbar nach der Injektion auf 363 mg-% hinaufschnellte und auch nach 100 Minuten noch 183 mg-% betrug. Trotzdem lag die *Nierenschwelle* für Zucker *abnorm tief,* indem bei KH-Belastung nach einer durch Insulin erzielten Aglykosurie die Zuckerausscheidung schon bei Blutzuckerwerten zwischen 130 und 135 mg-% begann. — Bei dem Kind entwickelte sich einige Tage nach der Geburt eine ungewöhnlich ausgedehnte, nach mehreren Wochen aber spontan zurückgehende *Fettsklerose,* die den Brustkorb beinahe panzerförmig umgab und vielleicht eine Stoffwechselstörung darstellt, die mit derjenigen der Mutter irgendwie verwandt ist.

Das Ungewöhnliche dieses Falles liegt in dem *verhältnismäßig gutartigen Verlauf des Diabetes* trotz Beginn im 21. Lebensjahr, dem fast normalen Blutzucker selbst nach 11 jährigem Bestehen der Erkrankung und der unzureichenden und ungleichmäßigen Einwirkung des Insulins auf die Glykosurie. Der leichte Grad der Stoffwechselstörung ist wohl auch die Ursache für die 4 malige Konzeption und das 3 malige Austragen eines kräftigen Kindes. Andererseits handelt es sich aber in diesem Falle *nicht um eine typische extrainsuläre Reizglykosurie,* denn es fehlt der paradoxe Charakter der Zuckerausscheidung, die immerhin mehrfach deutlich auf Insulin anspricht, und die Blutzuckerkurve nach Zuckerbelastung ist stark pathologisch im Sinne eines echten Diabetes.

Diese Beispiele mögen genügen, um zu zeigen, daß auch nicht insulinierte Zuckerkranke eine und selbst mehrere Schwangerschaften ohne Schaden gut überstehen können, häufig führte indessen in der Vor-Insulinzeit die Gravidität die mittelschwer oder gar schwer Diabetische ins tödliche Koma:

Fall 7. Johanna Raa., 29 jährige Ehefrau. Außer Drüsenschwellungen in der Kindheit früher nie ernstlich krank. Seit 2 Jahren verheiratet. Seit *Oktober 1911* Polyurie, großer Hunger und Durst. Im *Januar 1912 ein ausgetragenes, aber totgeborenes Kind,* Menses seitdem wieder regelmäßig. Im Juli *1912* wurden vom

Arzt 4% Zucker im Harn festgestellt. Seitdem soll der Zucker trotz strenger Diät sich nicht vermindert haben, deswegen Aufnahme auf unserer Diabetesstation am 2. X. 1912.

Im Harn bei 27 g Kohlehydraten zuerst 91 g Zucker mit schwacher Aceton- und Acetessigsäure-Ausscheidung. Bei gleicher Kost verschwindet die Glykosurie in 3 Tagen völlig, tritt aber in den folgenden Wochen trotz Gemüse-, Hunger- und Bouillontagen, vermischt mit einseitigen Kohlehydratkuren wieder auf, so daß Patientin am 7. XII. 1912 mit schwach negativer Kohlehydratbilanz und mäßiger Ketonurie wieder entlassen werden muß.

2. Beobachtung auf der Diabetesstation vom 8. VII. bis 15. VIII. 1913.

Patientin hat sich bis vor 14 Tagen sehr wohl gefühlt und auch gut ausgesehen; sie will sehr kohlehydratarm gelebt und auch häufig kohlehydratfreie Tage eingeschaltet haben. Seit 14 Tagen Luftbeklemmungen, belegte Zunge, appetitlos. *Befindet sich im 7. Monat der 2. Schwangerschaft.* Seit der letzten Beobachtung 3 kg Gewichtsabnahme.

Am Aufnahmetag bei 204 Nahrungskohlehydraten 257 g Zucker und 27 g β-Oxybuttersäure. Wegen *drohender Komagefahr* mehrere Hafer- und Reistage, doch gelingt es nicht, die starke Ketonurie und die bis 5 g steigende Ammoniakausscheidung nennenswert zu drücken. Anfang August steigt die β-Oxybuttersäure bis gegen 60 g, die Ammoniakmenge über 6 g, am 15. VIII. 1913 Tod im Coma diabeticum.

Geradezu tragisch war der Krankheitsablauf im folgenden Fall, den der eine von uns (U.) seinerzeit in privatklinischer Beobachtung hatte:

Fall 8. Ein 21 jähriges junges Mädchen von auswärts kam am 21. I. 1914 zur Aufnahme mit einem Diabetes, der seit 1 Jahr bestand und zwar stellte sich im Anschluß an die Verlobung bei der Patientin Durst und Gewichtsabnahme ein. Im April 1913: $3^1/_2$% Zucker, der diätetisch wieder beseitigt worden war. Jetzt subjektiv Wohlbefinden. *Frage, ob Heirat zulässig!*

Klinische Beobachtung vom 22. I. 1914 bis 9. IV. 1914 ergab einen mittelschweren Diabetes. Am 1. KH-freien Beobachtungstag 1% = 8,5 g Zucker mit starker Acetessigsäure- und Acetonreaktion. Durch KH-freie Einstellung während der nächsten Tage Aglykosurie bei zunehmender Acidose bis zu 6 g β-Oxybuttersäure. Unter KH-Zulagen verschwinden der Acidose und Erreichen einer Toleranz von 30 g KH. Der aglykosurische anacidotische Zustand wurde durch Einsetzen der Menses sichtlich ungünstig beeinflußt: unter unveränderter Diäteinstellung in der Klinik traten am Vortag der Menses eine Zuckerausscheidung von 5,25 g auf, die an den beiden folgenden Menstruationstagen trotz KH-freier Einstellung bis auf 11,6 g anstieg mit leichter Acetonurie. Am 3. Tage der Menses (Gemüsetag) frei von Zucker und Aceton.

Ich gab damals den Rat womöglich von der Heirat abzusehen, auf jeden Fall aber eine Gravidität zu vermeiden! Auch dieses wurde, selbst von der Mutter der Patientin, abgelehnt, die als strenggläubige Katholikin jede Maßnahme zur Verhinderung der Konzeption weit von der Hand wies.

In der Folgezeit, nach der Entlassung in die Heimat, verschlimmerte sich der Diabetes sowohl hinsichtlich der Toleranz als der Acidoseneigung.

Trotz meiner ernsten Verwarnung aber heiratete Patientin und kam am 2. I. 1915 im 4. Graviditätsmonat wieder zu mir in klinische Beobachtung hergereist. Der Diabetes hatte nun einen sehr schweren acidotischen Charakter angenommen und verschlimmerte sich trotz aller damals möglichen diätetischen Maßnahmen unter dem Einflusse der Gravidität dermaßen rapide, daß die Patientin bereits am 31. I. 1915 im Coma diabeticum in der Klinik zugrunde ging.

Der Verlauf des Diabetes unter der Einwirkung der Gravidität ist in erster Linie abhängig vom Charakter der Stoffwechselstörung. Die bösartigen Fälle waren in der Regel vor der Insulinära nicht zu halten, wie die soeben mitgeteilten Beobachtungen zeigen.

Andererseits hat *v. Noorden* schon vor der Insulinära betont, daß sachgemäße Beaufsichtigung von schwangeren Zuckerkranken, die noch keinen schwereren Charakter angenommen haben, recht gute Resultate und sogar eine Besserung der Stoffwechselstörung während der Gravidität bringen kann. Auch wir haben zuweilen keine Verschlimmerung des Diabetes durch die Schwangerschaft feststellen können und diese vor der Insulinära 13mal unter 22 Fällen normal verlaufen sehen. Hingegen kann *bei derselben Kranken die Einwirkung zweier aufeinander folgenden Graviditäten eine ganz verschiedene* sein, sodaß man *niemals von vornherein eine auch nur einigermaßen sichere Prognose* stellen kann. Am interessantesten in dieser Hinsicht ist die folgende von uns schon früher mitgeteilte Beobachtung:

Fall 9. Frieda Lade., Ehefrau, geb. 1885. November 1919 spontane Geburt eines 7 Monatskindes, das nur 11 Tage lebensfähig war. Kurz vor der Geburt soll der Urin blutig gewesen und bei der Aufnahme in die Frauenklinik Eiweiß festgestellt worden sein, das sich in den folgenden 2 Monaten aber ganz verlor. Am 31. XII. 1920 spontaner Abort von $3^1/_2$ Monat. Seit Auftreten der letzten Menses am 6. IV. 1921 auffallend großer Appetit, kein vermehrter Durst, 6—8 Pfund Gewichtszunahme, häufig Hautjucken und pruritus vulvae. Deswegen vor 8 Tagen einen Arzt aufgesucht, der Zucker im Harn feststellte. 1. Beobachtung vom 10. X. bis 5. XI. 1921: Guter Allgemeinzustand. Gravidität im 6. Monat. Blutzucker 0,212%, im Harn bei 100 KH um 5% = etwa 130 g Zucker, bei KH-freier Kost 40—60 g bei ziemlich starker Acidose (bis 24 g β-Oxybuttersäure und 3,26 g Ammoniak im Harn). Wegen dieser erheblichen Acidose wurde von uns nach 14tägiger Beobachtung die künstliche Frühgeburt angeraten und diese in der geburtshilflichen Abteilung am 25. X. 1921 ausgeführt. Das Kind war nicht lebensfähig. Der Erfolg der Schwangerschaftsunterbrechung war verblüffend und wird durch Gegenüberstellung der Harnbefunde kurz vor und nach derselben in der folgenden Tabelle veranschaulicht:

Datum	KH-Zufuhr g	Harn-Zucker g	Harn-β-Oxybuttersäure g	Harn-Ammoniak g	Blutzucker g-%
		vor der Schwangerschaftsunterbrechung			
21. X.	100	63,8	15,7	2,36	
22. X.	100	88,8	23,3	2,50	
23. X.	200	107,9	7,5	2,09	0,181
		nach der Schwangerschaftsunterbrechung			
31. X.	100	34,6	0	0,41	
1. XI.	100	44,0	0	0,73	0,189
3. XI.	100	36,8	0	0,80	
4. XI.	200	60,8	0	—	

Während also *vor der Unterbrechung bei 100 KH eine beträchtliche Acidose und eine Glykosurie bis gegen 90 g bestand,* obwohl eine 10tägige diätetische Kur vorausgegangen war, ist *nach der Unterbrechung die Acidose völlig geschwunden,* Aceton auch in Spuren nicht mehr nachweisbar, *und die Glykosurie beträgt* bei gleicher diätetischer Einstellung *fast die Hälfte* der vorher vorhandenen, obwohl die diätetische Einstellung in der Zwischenzeit auf der geburtshilflichen Abteilung naturgemäß nicht mit der gleichen Sorgfalt vorgenommen werden konnte als auf unserer eigens diesem Zweck dienenden Stoffwechselabteilung.

Patientin wurde nun entlassen mit der wegen ihrer wirtschaftlichen Schwierigkeiten ziemlich weitherzigen Vorschrift, täglich nicht über 200 g KH zu sich zu nehmen und einmal wöchentlich einen KH-freien Tag einzuschalten. Dieser Vorschrift konnte sie aber nur 3 Monate lang nachkommen, und hat dann keine Rücksicht mehr auf ihren Diabetes nehmen können. Sie hat sich trotzdem, wie ambulante Untersuchungen zeigten, sehr wohl gefühlt, obwohl sie immer 2—3,5% Zucker bei Harnmengen von 1,5—2 l ausschied. Nach einer mehrmonatigen Pause stellte sie sich uns dann im Januar 1923 vor, als sie sich im 5. Monat einer erneuten Gravidität befand. Eine 3tägige klinische Untersuchung Ende Januar 1923 ergab nun zu unserm Erstaunen, daß sie dieses Mal bei einem Blutzucker von 0,216% völlig acidosefrei war, und bei 150 KH 36 g, bei 72 KH 20—34 g Zucker ausschied. Wir willigten nun in die von ihr dringend gewünschte Fortsetzung der Gravidität ein unter der Bedingung, daß sie eine gewisse KH-Beschränkung durchführe und sich uns regelmäßig vorstelle. In der Tat verlief dieses Mal die Schwangerschaft völlig normal, ohne Beschwerden und ohne jede Spur von Acidose. Über den weiteren Verlauf der Stoffwechselstörung während der Gravidität unterrichten folgende von uns gemachten Stichproben:

Datum	KH-Zufuhr g	Glykosurie g	KH-Bilanz g
3. II.	156	36	+ 120
17. II.	180	42	+ 138
24. III.	184	73	+ 111
17. IV.	198	95	+ 103
24. IV.	162	64	+ 98
5. V.	156	21	+ 135

Am 18. V. normaler Partus, allerdings ein wenig zu früh, kräftiges Mädchen, das gesund und am Leben blieb; auch die Stoffwechselstörung der Mutter, die das Kind selbst nährte, blieb trotz völliger diätetischer Vernachlässigung bis Mai 1924 unverändert, während sie sich in den folgenden Jahren langsam verschlimmerte.

Natürlich hat sich die Prognose der schwangeren Diabetischen wesentlich verbessert, seit wir im *Insulin* eine machtvolle und nie versagende Waffe im Kampfe gegen den Diabetes besitzen. Die Erfolge, die man heute bei der diabetischen Schwangeren mit Hilfe des Insulins erzielen kann, werden illustriert durch unseren oben mitgeteilten Fall 4, dessen an zeitweilige Heilung grenzende Besserung uns sogar vorübergehend an der Diagnose Diabetes zweifeln ließ, durch einen kürzlich mitgeteilten Fall *Bingels*[41], eine vor der Gravidität schon 2mal aus diabetischem Koma errettete Patientin *Küsters*[46], wie durch einige ähnliche Fälle der

nordamerikanischen Literatur. Man kann heute wohl, ohne zu übertreiben, behaupten, daß es bei konsequenter Diät- und Insulinbehandlung, und unter ständiger oder in gewissen Abständen wiederholter klinischer Aufsicht möglich ist, *jede Zuckerkranke ohne Gefahr für ihr Leben eine Schwangerschaft durchmachen zu lassen*, vorausgesetzt, daß die wirtschaftlichen Mittel die Beschaffung der erforderlichen Diät und Insulinmengen und die evtl. längere Zeit notwendige sachkundige, klinische Beaufsichtigung gestatten.

Was die *ärztlichen Maßnahmen bei einer schwangeren Diabetischen* betrifft, so scheint uns doch im Hinblick darauf, daß das Austragen der Schwangerschaft bei jeder Zuckerkranken unter günstigen äußeren Bedingungen heute ohne Lebensgefahr für die Mutter möglich ist, zweifellos eine *Graviditätsunterbrechung* nach den hierfür geltenden gesetzlichen Bestimmungen unter folgenden Umständen gerechtfertigt: 1. Wenn es sich um einen *Diabetes gravis mit erheblicher Acidose* handelt; 2. wenn die Schwangerschaft offensichtlich zu einer deutlichen *Toleranzschädigung* bzw. Insulinmehrverbrauch führt; 3. wenn äußere Umstände oder die soziale Lage die Vorbedingungen unmöglich machen, die für ein risikoloses Überstehen der Gravidität gefordert werden müssen. Wie in derartigen Fällen die diabetische Stoffwechsellage unter Umständen durch die Schwangerschaftsunterbrechung schlagartig gebessert werden kann, zeigt die letzte der oben mitgeteilten Beobachtungen. Andererseits darf man nicht vergessen, daß auch die Unterbrechung der Schwangerschaft an sich, wie jeder chirurgische Eingriff, die Gefahr einer erheblichen, wenn auch meist vorübergehenden Toleranzschädigung mit sich führt, und dieser Gefahr muß oft durch eine sachkundige Insulinierung begegnet werden. Ferner können *komplizierende Erkrankungen*, insbesondere Tuberkulose und Herzfehler bei Zuckerkranken eine absolute Indikation zur Unterbrechung geben. Ein von *v. Noorden* angeführtes Beispiel (Lehrbuch S. 313—314) einer 27jährigen graviden Schwerdiabetischen, der er trotz erfolgreicher Insulinkur den künstlichen Abort angeraten hatte, die aber diesen Rat nicht befolgte und in der 2. Schwangerschaftshälfte im diabetischen Koma zugrunde gegangen war, kann wohl nur beweisen, daß die schwangere Diabetische zur Vermeidung derartiger trauriger Vorkommnisse einer besonders sorgfältigen und sachgemäßen Überwachung bedarf, die die erwähnte Kranke offenbar nach der Entlassung aus der Behandlung *v. Noordens* nicht gehabt hat.

Eine solche *regelmäßige Überwachung* ist aber deshalb notwendig, weil einmal die Stoffwechsellage während der Gravidität erhebliche Veränderungen in gutem und schlechtem Sinne erfahren kann, und weil zweitens der wachsende Fetus u. U. steigende Insulinmengen dem mütterlichen Organismus in den ersten Schwangerschaftsmonaten entzieht. Je nach

der Lage des Falles muß also die Stoffwechsellage in 1—2wöchigen Abständen kontrolliert und etwaige Veränderungen derselben, evtl. unter klinischer Beobachtung, durch Änderung der Diät oder der Insulinzufuhr ausgeglichen werden.

Abgesehen aber von dieser regelmäßigen Kontrolle verlangt die schwangere Diabetische gewisse *besondere diätetische Berücksichtigungen*, die von der Diabetestherapie der Nichtschwangeren abweichen. Um einen zu großen Anstieg der Acidose, zu der auch die nicht diabetische Gravida, wie wir sahen, neigt, zu verhüten, darf die *Kohlehydratzufuhr nicht zu karg* bemessen werden. Während wir sonst bei mittelschweren oder schweren Fällen 60 g Kohlehydrat — die KH der KH-armen Gemüse nicht eingerechnet — als die obere Grenze betrachten, empfiehlt es sich bei solchen Kranken während der Gravidität höher zu gehen und 60 g als untere Grenze anzusehen. Auch die *Eiweißzufuhr*, die wir sonst bei schwereren Diabetischen möglichst knapp ($^3/_4$ bis höchstens 1 g pro Kilogramm Körpergewicht) festsetzen, muß bei der Schwangeren etwas höher (etwa $1-1^1/_2$ g pro Kilogramm) festgelegt werden, da ja der Eiweißverbrauch für den wachsenden Fetus größer ist. Etwa das gleiche gilt für die *Gesamtcalorien.*

Synthalin kommt wegen der Möglichkeit toxischer Nebenwirkungen während der Schwangerschaft nicht in Frage.

Sehr schwierig kann sich bei insulinierten Diabetischen die *Insulindosierung während und kurz nach der Geburt* gestalten, da in diesen Stunden mehrere Momente auf den mütterlichen Stoffwechsel und Insulinbedarf in entgegengesetztem Sinne einwirken, und sich diese Wirkung nicht im voraus quantitativ berechnen läßt. Einmal bedeutet die Geburt an sich eine Krise im endokrinen System, von der wir nicht wissen, ob und in welchem Sinne sie den Inselapparat beeinflußt. Zweitens ist der Geburtsakt als solcher einer Operation gleichzusetzen, die immer eine Toleranzschädigung, aber eine von Fall zu Fall verschieden starke, für den Zuckerkranken bedeutet. Drittens ist mit der normalen Geburt eine ungewöhnlich starke Muskelarbeit verbunden, die reichlich Traubenzucker als Energiespender und reichlich Insulin zur Zuckerverwertung erfordert. Und schließlich fällt im Moment der Abnabelung des Kindes für den mütterlichen Organismus zwar die Aufgabe dieses zu ernähren, fort, andererseits aber auch dessen, den mütterlichen Inselapparat vielleicht unterstützende, Pankreasinkretion. Es ist also unmöglich, diese zahlreichen, individuell wechselnden, günstigen und ungünstigen Faktoren in die Rechnung des Insulinbedarfs einzusetzen, es kann nur festgestellt werden, daß dieser intra et post partum ganz erhebliche Schwankungen erfahren muß. Daher erfordert die gefahrlose Entbindung einer schweren Zuckerkranken die Mitarbeit eines auf diesem Gebiete besonders sachverständigen Internisten, der nur durch dauernde Überwachung des Blut- und

Harnzuckers zwischen der Scylla des diabetischen Komas und der Charybdis der hypoglykämischen Reaktion hindurchzulavieren in der Lage ist. Wie groß gerade unter diesen Umständen die *Gefahr der Insulin-Überdosierung* ist, beweist der von *E. Kaufmann*[43] bekanntgegebene Fall von tödlichem, hypoglykämischen Koma am 5. Wochenbettstage bei einer schweren Diabetica, die unter dem Schutze der Insulintherapie die Schwangerschaft ausgezeichnet überstanden hatte. Als allgemeine Regel läßt sich wohl angeben, daß der Insulinbedarf während der Geburt erhöht ist und im Wochenbett absinkt, doch kommen auch zweifellos akute Toleranzverschlechterungen nach der Entbindung vor, wie die oben wiedergegebenen tierexperimentellen Erfahrungen und die Beobachtungen von diabetischem Koma im Wochenbett beweisen. Die Insulinzufuhr muß also in jedem Einzelfalle auf Grund der täglichen Harn- und zuweilen auch Blutuntersuchung individuell geregelt werden.

Was schließlich das *Stillen* der diabetischen Frauen betrifft, so rät z. B. *v. Noorden* dringend davon ab, da eine gute Milchbildung reichliche Kohlehydratzufuhr voraussetze und eine solche eine „freventliche“ Belastung des diabetischen Stoffwechsels bedeute. Auch wir raten bei mittelschweren oder gar schweren Fällen trotz der Möglichkeit, große Kohlehydratmengen durch entsprechende Insulindosen zur Assimilation zu bringen, vom Stillen ab, haben aber mehrfach bei leichten Zuckerkranken keinen Schaden für den Stoffwechsel davon gesehen.

Literatur.

[1] *Umber*, Kongr. f. inn. Med. 1920; Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 28 und Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. 3. Aufl. Berlin-Wien 1925. — [2] *Rosenberg, M.*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 35 und Klinische Pathologie der inneren Pankreassekretion im Handbuch der inneren Sekretion von *M. Hirsch.* Leipzig 1928. — [3] *Maase*, Charité-Annalen **35**. 1911. — [4] *Porges, Novak* und *Strisower*, Berlin. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 40 und Zeitschr. f. klin. Med. **78** 413. 1913. — [5] *Frank* und *Nothmann*, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1433. — [6] *Kamnitzer* und *Joseph*, Med. Klinik 1922, S. 396. — [7] *Roubitschek*, Klin. Wochenschr. 1922, S. 220. — [8] *Umber* und *Rosenberg*, Zeitschr. f. klin. Med. **100**, 655. 1924. — [9] *Umber* und *Rosenberg*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 13. — [10] *Reichenstein*, Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 42. — [11] *Lepine*, Diabète sucré. Paris 1909. — [12] *Stolper*, Gynäkol. Rundschau **7**, H. 3. — [13] *Mann*, Zeitschr. f. klin. Med. **78**. 1913. — [14] *v. Noorden* und *Isaac*, Die Zuckerkrankheit. 8. Aufl. 1927. — [15] *Küstener, H.*, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **362**. 1923. — [16] *Grünthal*, Inaug.-Diss. Breslau 1920. — [17] *Lublin*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **143**. 1924. — [18] *Novak* und *Porges*, Berlin. klin. Wochenschr. 1911, S. 1757. — [19] *Bockelmann, Bock* und *Rother*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **88**, 408. 1924 und **89**, 1. 1925 und Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **33**, 161. 1923. — [20] *Leimdörfer, Novak* und *Porges*, Zeitschr. f. klin. Med. **75**, 301. 1912. — [21] *Hasselbach* und *Gammeltoft*, Biochem. Zeitschr. **68**, 206. 1915. — [22] *Gottschalk*, Klin. Wochenschr. 1927, S. 802. — [23] *Kleesattel*, Arch. f. Gynäkol. **127**, 717. 1926. — [24] *Szarka* und *Waldbauer*, Klin. Wochenschr. 1927, S. 599. — [25] *Naunyn*, Diabetes mellitus. 2. Aufl. Wien 1906. — [26] *Bouchardat*, Diabtète sucré. Paris 1883. —[27] *Offergeld*, Wechselbeziehungen

zwischen Diabetes und Generationsprozeß. Würzburg 1909. — [28] *Seitz*, Pathologie der Schwangerschaft in *Döderleins* Handbuch der Geburtshilfe. Bd. 3. 2. Aufl. 1925. — [29] *Ambard* und Mitarbeiter, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1925, Nr. 13. — [30] *Allen*, Journ. of metabolic research **3**. 1923. — [31] *Carlson*, *Drennan* und *Ginzburg*, Americ. journ. of physiol. **28**. 1911 und **36**. 1916. — [32] *Pitamada*, Folia med. Napoli **9**. 1923. — [33] *Aron*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1923 u. 1924. — [34] *Allen*, Americ. journ. of physiol. **54**. 1924. — [34a] *Escudero*, Endocrinology **11**, 27. 1927 und Tratado de la Diabetes. Buenos Aires 1927. — [35] *Cron*, Americ. journ. of obstetr. a. gynecol. **1**, 276. 1920. — [36] *Forssner*, Nordisk med. ark. 1911, Nr. 35. — [37] *Neumann*, Zeitschr. f. klin. Med. **69**, 475. 1910. — [38] *Bingel*, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 36. — [39] *Nickel* und *Potjahn*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 155. — [40] *Hirschfeld*, Berlin. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 23. — [41] *Bingel*, Dtsch. med. Wochenschr. 1927, S. 362. — [42] *Gottschalk*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **26**. 1922. — [43] *Kaufmann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1926, S. 1722. — [44] *Springer*, Wien. klin. Wochenschr. 1921, S. 1008. — [45] *Labbé*, *Marcel*, und *Chevki*, Paris méd. 1926, Nr. 18. — [46] *Küster*, Med. Klinik 1927, S. 1178.

(Aus der Infektionsabteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses.)

Angina agranulocytotica.

Von
Prof. **U. Friedemann.**

Mit 3 Textabbildungen.

In der folgenden Abhandlung soll an Hand von 29 eigenen Beobachtungen Krankheitsbild, Differentialdiagnose, Ätiologie, Pathogenese und Therapie der Agranulocytose oder Angina agranulocytotica erörtert werden.

Auf die bereits beträchtliche, in der Literatur niedergelegte Kasuistik kann ich nur ganz kurz eingehen und verweise auf eine demnächst erscheinende Arbeit von *F. Heymann.* Ich erwähne nur, daß nach einigen vereinzelten, in ihrer Deutung teilweise zweifelhaften Fällen von *Türk, Marchand, Stursberg, W. Schultz* im Verein für innere Medizin im Jahr 1922 fünf Fälle mit eingehender Schilderung der Symptomatologie mitteilte. In der gleichen Sitzung konnte ich über Fälle berichten, die ich unabhängig von *W. Schultz* beobachtet hatte. Seitdem ist in der Literatur eine nicht unbeträchtliche Zahl von Erkrankungen beschrieben worden, deren Zugehörigkeit zum Krankheitsbild der Agranulocytose allerdings zum Teil anfechtbar ist. Nach Ausscheidung alles Zweifelhaften verbleiben 47 Fälle.

Die Abgrenzung des Krankheitsbildes ist schwierig und bei einer Krankheit, deren Ätiologie und Pathogenese unbekannt ist, bis zu einem gewissen Grade willkürlich. Es ist möglich, daß manche Unterscheidungen sich als künstliche erweisen werden, wenn einmal die biologischen Zusammenhänge aufgeklärt sind. Solange diese aber im völligen Dunkel liegen, können nur Symptomatologie und Krankheitsverlauf die Grundlage der Systematik bilden. Eine solche wird den klinischen Bedürfnissen am besten Rechnung tragen, wenn wir von der Differentialdiagnose gegenüber wohl abgegrenzten klinischen Krankheitsbildern ausgehen, deren Symptomatologie hinsichtlich Allgemeinsymptome, Schleimhautveränderungen und Blutbild, eine ähnliche ist.

Der schwere fieberhafte Allgemeinzustand erinnert zweifellos an eine septische Erkrankung und von einer Anzahl von Autoren (*Lauter,*

V. Weiß[1], *J. Weiß*[2]) wird deshalb die Agranulocytose nicht als selbständiges Krankheitsbild, sondern als besonderer Reaktionstyp septischer Infektion betrachtet. Ich muß gestehen, daß mir dieser Standpunkt angesichts des vorliegenden kasuistischen Materials nicht recht verständlich erscheint. Die Sepsis ist nur dann ein umschriebener Begriff, wenn wir darunter eine Allgemeininfektion mit *bekannten Krankheitserregern* verstehen. Lassen wir diese Definition fallen, so wird der Sepsisbegriff völlig inhaltsleer und wir könnten jede fieberhafte Erkrankung, deren Ursache wir nicht kennen, als Sepsis bezeichnen. Nun sind allerdings in einer Anzahl von Fällen bekannte Krankheitserreger im Blut und in den Organen gefunden worden (Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken B. coli, B. pyocyaneus). Für die große Mehrzahl der Fälle trifft dies aber, wie ich an Hand meines Materials zeigen werde, nicht zu. Trotz sorgfältigster bakteriologischer Untersuchung wurden weder im strömenden Blut noch in den Leichenorganen Bakterien gefunden. Wir wären also gezwungen, falls wir überhaupt eine infektiöse Ätiologie annehmen, ein unbekanntes, bisher nicht züchtbares Virus als Erreger der Krankheit zu betrachten, und damit wäre die Sonderstellung des Krankheitsbildes ätiologisch erwiesen. Wir werden aber sehen, daß die Annahme einer infektiösen Ätiologie überhaupt nicht erwiesen ist. Die positiven bakteriellen Blutbefunde bei Agranulocytose sind wahrscheinlich als Sekundärinfektionen aufzufassen.

Die lokalen Erkrankungen der Tonsillen, die im ersten Stadium der Krankheit differentialdiagnostisch in Betracht kommen (Diphtherie, septische Angina, Monocytenangina), werden durch die bakteriologische Untersuchung oder das Blutbild leicht unterschieden.

Die größten Schwierigkeiten macht die Abgrenzung gegenüber den eigentlichen Blutkrankheiten, in erster Linie den aleukämischen Formen der akuten Leukämie. Meist wird das weiße Blutbild allein schon Aufschluß geben. Bei der akuten Myeloblastenleukämie finden sich auch bei den aleukämischen Formen stets einige Myeloblasten, die bei der Agranulocytose immer fehlen. Schwieriger kann die Abgrenzung gegenüber der lymphatischen Leukämie sein, da hier die pathologischen Zellformen nicht so charakteristisch sind. Bei den akuten Leukämien finden sich aber fast immer schwere Veränderungen an den andern Blutelementen. Erythrocytenzahl und Hämoglobin sind meist äußerst herabgesetzt, kernhaltige Erythrocyten häufig. Die Thrombocyten pflegen bei den akuten Formen der Leukämie ebenfalls außerordentlich vermindert zu sein. Anämien schweren Grades und Thrombopenie werden hingegen bei typischen Fällen von Agranulocytose nicht gefunden.

Die Blutveränderungen spiegeln sich im klinischen Bild der akuten Leukämie wieder: Äußerste Blässe und meist hämorrhagische Diathese.

Ferner läßt die myeloische oder lymphatische Metaplasie der Organe post mortem keinen Zweifel an der Zugehörigkeit des Krankheitsbildes. Ich möchte allerdings an dieser Stelle ganz kurz Beobachtungen erwähnen, die an anderer Stelle ausführlich geschildert werden sollen. Zwei klinisch typische Myeloblastenleukämien ohne jegliche myeloische oder lymphatische Metaplasie der Organe. Ob diese Erkrankungen als Leukämien aufzufassen sind, möchte ich einstweilen offenlassen.

Sehr ähnlich der Agranulocytose ist das von *Frank* beschriebene Krankheitsbild der *Aleukie*, eine schwere fieberhafte Allgemeinerkrankung mit Schleimhautnekrosen, hämorrhagischer Diathese, schwerster Leukopenie, Anämie und Thrombopenie. Diese Erkrankung dürfte der Agranulocytose systematisch am nächsten verwandt sein.

Eine große Rolle spielt in der Diskussion über die Agrunalocytose die sog. lymphatische Reaktion. Das Blutbild ist charakterisiert durch eine sehr starke relative Lymphocytose bei normaler oder sogar erhöhter Zahl der weißen Blutkörperchen. Also nicht wie bei der Agranulocytose hochgradige absolute Lymphopenie, sondern absolute Lymphocytose. Im klinischen Bilde vorherrschend die Angina. Derartige Fälle sind beschrieben worden von *Türk, Marchand, Deussing, Zadek, Preuß*. Fraglich scheint mir die Zugehörigkeit des Falles von *Jagic* und *Schiffner*. Meiner Ansicht nach handelt es sich dabei um ein der Monocytenangina verwandtes Krankheitsbild. Ich habe schon in verschiedenen Publikationen die Ansicht vertreten, daß es schwierig ist, die bei der Monocytenangina auftretenden Zellformen in ein bestimmtes System einzureihen. In den meisten Fällen sieht man das monocytäre Blutbild allmählich in ein lymphocytäres übergehen. Neuerdings sucht *W. Schultz* auf Grund des Blutbildes die Monocytenangina von der Lymphocytenangina abzutrennen. Ich stimme mit *W. Schulz*[3] darin überein, daß hier in der Tat zwei verschiedene Krankheitsbilder vorliegen, kann mich aber nicht davon überzeugen, daß die Unterscheidung durch das Blutbild möglich ist. Klinisch bestehen aber Unterschiede, die für eine systematische Trennung ausreichend sind. Bei der Monocytenangina ein schweres Krankheitsbild, dessen akutes Stadium sich auf 2—3 Wochen ausdehnen kann, mit allgemeiner Drüsenschwellung, häufig Leber- und Milzvergrößerung. Die Veränderungen im lymphatischen System und im Blutbild können noch monatelang nach dem Abklingen der akuten Erscheinungen bestehen bleiben. Neigung zu Rezidiven.

Bei der „Lymphocytenangina" eine meist nur wenige Tage dauernde Erkrankung mit diphtherieähnlichen Belägen der Tonsillen, ohne allgemeine Drüsen-, Leber- und Milzschwellung. Die Krankheit verläuft wie die Monocytenangina durchaus gutartig*.

---

* Auf die Kasuistik dieser Fälle werde ich an anderer Stelle zurückkommen.

Die Lymphocytenangina ist offenbar identisch mit den Krankheitsbildern, die als lymphatische Reaktion beschrieben sind, die ebenso wie jene alle in Heilung ausgegangen sind. Wer von beiden Krankheiten, der Agranulocytose und der Lymphocytenangina, eine größere Reihe von Fällen gesehen hat, wird nicht auf den Gedanken kommen, beide Krankheitsbilder irgendwie in Zusammenhang zu bringen. Wenn *Victor Weiß* schreibt: „Wenn wir nun die mitgeteilten Beobachtungen in Anbetracht nehmen und die gesammelten Fälle aufmerksam analysieren, so können wir mit *Zadek, David* und *Sternberg* die lymphatische Reaktion und die Agranulocytose auf Grund der klinischen Erfahrungen und des Sektionsbefundes für keine Krankheitsbilder halten, sondern für seltene hämatologische Reaktionen, welche sich an schwerste septische Erkrankungen anknüpfen", so muß ich diese Auffassung auf Grund des Literaturstudiums wie meiner eigenen Erfahrungen mit Entschiedenheit ablehnen. Selbstverständlich gibt es neben diesen einheitlichen Krankheitsbildern auch vereinzelte atypische, schwer rubrizierbare Fälle, wie den von *V. Weiß* mitgeteilten. Es erscheint mir aber verfehlt, von solchen Einzelbeobachtungen ausgehend, die Grenzen zwischen wohlcharakterisierten Krankheitsbildern zu verwischen.

Ich schließe somit alle aleukämischen Formen der akuten Leukämie, die Aleukie *Franks* und die Angina mit lymphocytärer Reaktion als wohlcharakterisierte, nicht zur Agrunalocytose gehörige Krankheitsbilder von meiner Betrachtung aus. *W. Schulz*[4] fordert folgende Symptome, die für die Diagnose einer Agranulocytose unerläßlich sind: Schwere fieberhafte Erkrankung, Schleimhautnekrosen, fast völliges Fehlen der Granuolocyten, keine Thrombopenie, keine hämorrhagische Diathese, Ikterus, meist infauste Prognose. Mir erscheint es nicht berechtigt, bei sonst typischem Krankheitsbild die Diagnose der Agranulocytose abzulehnen, weil ein Symptom, z. B. der Ikterus, fehlt. Nur die Übersicht über ein größeres Material kann die Unterscheidung des Wesentlichen vom Unwesentlichen ermöglichen. Ich möchte deshalb zu dieser Frage erst Stellung nehmen, nachdem ich den Krankheitsverlauf und die Symptomatologie der von mir als typisch betrachteten Fälle besprochen habe.

1. Geschlecht. Von den 29 von mir beobachteten Fällen waren 5 Männer, 24 Frauen. Wir sehen somit, in Übereinstimmung mit der in der Literatur mitgeteilten Kasuistik, daß die Krankheit zwar ganz vorwiegend bei Frauen vorkommt, bisweilen aber auch bei Männern beobachtet wird. Es wäre eine Petitio principii, wenn wir diese zum Teil ganz typischen Fälle nur deswegen nicht als Agranulocytosen betrachten wollten, weil sie bei Männern vorkommen. Damit will ich nicht behaupten, daß die Pathogenese der Erkrankung bei beiden Geschlechtern die gleiche sein muß. Die vorwiegende Beteiligung des weiblichen Geschlechtes deutet

ja auf hormonale Einflüsse von seiten der weiblichen Sexualorgane hin, aber ähnliche Schwierigkeiten begegnen uns auch bei anderen Blutkrankheiten. Die essentielle Thrombopenie kommt zu 80% der Fälle bei Frauen vor und eine Reihe von Beobachtungen — Beziehungen zur Menstruation, Sistierung in der Gravidität und Wiederauftreten im Wochenbett (eigene Beobachtung), Thrombopenie während der Menstruation (*Pfeiffer* und *Hoff*[5], *Henning*[6], *Schrader*[7], *Vogt*[8]), häufige Befunde von cystischer Degeneration der Ovarien bei der Erkrankung deuten auf intime Beziehungen der Thrombopenie zur Tätigkeit der Ovarien. Trotzdem ist bisher der Versuch nicht unternommen worden, die beim männlichen Geschlecht vorkommenden Formen der Thrombopenie als besonderes Krankheitsbild abzutrennen.

2. *Alter.* Die folgende Tabelle zeigt die Altersverteilung unserer Fälle:

Alter	Frauen	Männer
10—20 Jahre	1	0
20—30 „	4	1
30—40 „	3	3
40—50 „	3	0
50—60 „	6	1
über 60 „	6	0

Im Kindesalter wurde die Krankheit von uns nicht beobachtet, im Alter unter 20 Jahren nur einmal, sonst kommt sie ziemlich gleichmäßig in allen Altersklassen vor. Beziehungen zu Pubertät und Klimakterium bestehen offenbar nicht.

3. *Frühere Erkrankungen.* Eine Beziehung zu anderen vorausgegangenen Erkrankungen ließ sich durch die Anamnese nicht feststellen.

In 2 Fällen war der Erkrankung ein Erysipel vorausgegangen, das allerdings in dem einen 5 Monate zurücklag. Je 1mal war kurze Zeit vorher ein Zahngeschwür und eine Gallenkolik vorausgegangen. In einem Falle war wenige Tage vorher wegen eines Aborts eine Auskratzung vorgenommen worden. *Lues* wurde nur in 2 Fällen durch Anamnese und WaR. festgestellt.

4. *Krankheitsbeginn.* Von 25 Kranken, über die ich genauere anamnestische Aufzeichnungen besitze, gaben 16 an, daß die Krankheit ganz akut begonnen hatte, in 9 Fällen bestand schon 1 Woche vor der eigentlichen Entwicklung des Krankheitsbildes Krankheitsgefühl ohne typische Symptome. Bei den akut einsetzenden Fällen begann die Krankheit ausnahmslos mit anginösen Beschwerden, von den übrigen Patienten gaben nur 2 an, daß schon im Beginn der Erkrankung Halsschmerzen vorhanden waren. Diese Prodrome ohne Angina sind für die Pathogenese der Krankheit von Wichtigkeit, weil aus ihnen hervorgeht, daß die Tonsillen nicht Eintrittspforte der Erkrankung zu sein brauchen.

5. *Krankheitsdauer.* Bei 5 Fällen kann ich genaue Zahlenangaben über die Dauer der Erkrankung nicht mehr machen, und muß mich auf die Mitteilung beschränken, daß die Krankheit nur wenige Tage dauerte. Über die andern Fälle gibt die folgende Tabelle Auskunft:

Tage	Fälle	Tage	Fälle
4	4	12	1
5	1	14	1
6	1	15	2
7	2	21	1
8	1	29	1
9	1	56	1
11	1	60	1

Etwa die Hälfte der Fälle führte also foudroyant im Verlauf von 8 Tagen zum Tode, während in der anderen Hälfte die Erkrankung mehr protrahiert verlief*.

6. *Rezidive* wurden 3mal beobachtet. In einem Fall verlief das nach einem halben Jahr einsetzende Rezidiv tödlich. In einem zweiten Fall wurden beide Erkrankungen, zwischen denen ebenfalls ein halbes Jahr lag, überwunden. Der dritte Fall betraf eine mit Röntgenstrahlen behandelte Patientin, bei der das Rezidiv schon nach 6 Wochen auftrat. Beide Erkrankungen wurden durch die Bestrahlung gut beeinflußt.

7. *Schleimhautnekrosen.* Die häufigste Form der Schleimhauterkrankung ist zweifellos die Angina, weshalb ich auch die Bezeichnung *Angina agranulocytotica* vorgeschlagen habe. Deutliche Veränderungen an den Tonsillen wurden in 26 Fällen beobachtet. Mit Rücksicht auf die Diagnose möchte ich aber besonders darauf hinweisen, daß die Tonsillenerkrankung nicht immer in der Form der nekrotisierenden Angina aufzutreten braucht. 2mal wurde eine Angina follicularis, in 3 Fällen nur ein schmieriger weißer Belag beobachtet. In diesen Fällen erweckte nur der schwere Allgemeinzustand den Verdacht auf das Bestehen einer Agranulocytose, die ohne das Blutbild gar nicht zu diagnostizieren gewesen wäre. Auch in den Fällen, in denen es zur Nekrosebildung kommt, sind im Beginn der Erkrankung die Beläge für die Agranulocytose nicht besonders charakteristisch, sie erinnern meist an schwere diphtherische Beläge. Auffallend war mir immer der besonders ausgeprägte Schluckschmerz schon im Beginn der Erkrankung.

Neben der Angina fanden sich häufig andere Nekrosen, 2mal ausgedehnte Zerstörungen der Kehlkopfschleimhaut, 2mal Nekrosen in Vagina und Vulva, 3mal Geschwüre in der Schleimhaut des Anus und des Rachens, 2mal schwere ulceröse Stomatitis, 1mal Nekrose des Oberkiefers, 1mal nekrotisierendes Panaritium.

Besonders bemerkenswert sind 2 Fälle, bei denen die Tonsillen überhaupt nicht erkrankt waren. Es fanden sich in der Schleimhaut der Wange und der Zunge kleine porzellanweiße Nekrosen. Der eine Fall betraf eine 59jährige Frau, bei der die Erkrankung trotz Rezidivs günstig verlief. In dem andern Falle handelte es sich um einen 50jährigen Mann, bei dem neben den Erscheinungen im Mund Nekrosen in Mastdarm und Blase auftraten. Auch dieser Fall verlief zunächst auffallend günstig, ging aber später an einer vom Rectalgeschwür ausgehenden Phlegmone zugrunde. Ich habe den Eindruck, daß die Erkrankungen ohne ausgesprochener Tonsillenerkrankung prognostisch etwas günstiger zu beurteilen sind.

* Die mit Röntgenstrahlen behandelten Fälle sind hier nicht aufgeführt.

Die beiden Fälle sind von prinzipieller Bedeutung, weil sie ebenso wie die Erkrankungen mit verspäteter Beteiligung der Tonsillen als ein Beweis dafür angesehen werden können, daß die Mandeln nicht primärer Sitz der Erkrankung sind, sondern offenbar, wie bei zahlreichen Blutkrankheiten, sekundär, infolge des Leukocytenmangels ergriffen werden.

8. Blutbild. In der folgenden Tabelle sind alle Fälle zusammengestellt, in denen mir noch genaue Aufzeichnungen über den Blutstatus zur Verfügung stehen. In der ersten Kolonne sind die niedrigsten, während der Krankheit festgestellten Leukocytenzahlen aufgeführt.

Gesamtzahl	Granulocyten %	Erythrocyten Mill.	Thrombocyten
1000	2	—	—
800	2	2,5	200000
700	2	5,0	nicht vermindert
900	2	5,1	2600000
400	0	—	reichlich
3000	6	4,6	310000 (Sepsis)
800	0	3,9	112000
800	0	3,2	240000
700	2	4,7	300000
2300	0	3,5	226800
2300	0	—	120000
4600	0	—	—
1400	10	4,1	—
1700	0	3,5	—
600	0	3,6	220000
800	0	—	reichlich
2200	0	4,2	320000
700	0	—	reichlich
1700	0	3,5	reichlich
2000	0	—	—
700	0	4,25	—
200	0	4,25	nicht vermindert
800	0	3,1	nicht vermindert

Die Leukocytenzahlen zeigen in allen Fällen ausgesprochen leukopenische Werte. Die Granulocyten fehlen nicht immer vollständig, sind aber doch prozentual auf außerordentlich niedrige Werte abgesunken. Die Forderung, daß alle Granulocyten fehlen müssen, erscheint mir zu weitgehend. Es ist nicht einzusehen, warum die Verminderung dieser Elemente immer bis zum völligen Schwund gehen sollte. Bei Fällen, die ich sehr frühzeitig zu beobachten Gelegenheit hatte, konnte ich ferner feststellen, daß der Granulocytenschwund erst allmählich ein vollständiger wurde.

Die absolute Zahl der Lymphocyten ist in der Mehrzahl der Fälle stark vermindert, in einer kleineren Zahl normal oder sogar leicht

rhöht. Auch diese Differenzen scheinen mir nicht genügend, um im ıbrigen gleichartige Krankheitsbilder zu trennen. Ähnliches gilt für die Erythrocytenzahlen. Schwere Anämien, wie sie bei den aleukämischen Formen der Myelosen und Lymphadenosen die Regel sind, habe ich nie beobachtet, dagegen sehen wir doch fast in der Hälfte der Fälle ziemlich niedrige Erythrocytenwerte.

Völlig einheitlich ist das Verhalten der Blutplättchen. In allen Fällen wurden normale, meist sogar hohe Werte gefunden. Ich halte s deshalb nicht für zweckmäßig, die wenigen, in der Literatur beschriebenen Fälle, die mit Thrombopenie und hämorrhagischer Diathese einhergingen, in den Formenkreis der Agranulocytose einzubeziehen. Sie entsprechen vollkommen dem von *Frank* aufgestellten Krankheitstyp der *Aleukie*, wobei ich unerörtert lassen möchte, ob zwischen beiden Krankheitstypen pathogenetische Berührungspunkte existieren.

9. Ikterus. Eine subikterische Hautfärbung wurde nur in 7 Fällen beobachtet. Ich halte den Ikterus für ein Symptom von sekundärer Bedeutung.

10. Pathologische Anatomie. Obduziert wurden 14 Fälle. Das Interesse konzentriert sich natürlich auf die blutbildenden Organe. Von den übrigen Organen erwähne ich deshalb nur, daß wir in einem Fall an der Bauhinschen Klappe eine 5-Markstückgroße Ulceration und im Ileum den Payerschen Plaques entsprechende ganz flache Geschwüre beobachtet haben. Milz, Lymphdrüsen und Leber zeigten in keinem Fall makroskopische und mikroskopische Veränderungen. Über das Knochenmark n den Röhrenknochen fehlen in 4 Fällen nähere Angaben im Sektionsprotokoll, in 3 Fällen fand sich in den Röhrenknochen Fettmark, in 7 Fällen teilweise oder durchweg rotes Mark. Mikroskopisch waren Erythroblasten und Megakariocyten in normaler Zahl vorhanden. Auch myeloische Zellen fehlten nicht immer ganz. Mit der Peroxydosereaktion wurden in einem Fall im Knochenmark (unmittelbar nach dem Tode durch Sternalpunktion gewonnen) Granulocyten nachgewiesen, die zwar an Zahl sehr gering waren, aber doch nicht ganz fehlten. Es scheint dennoch, als ob ein völliger Granulocytenschwund nicht immer eintritt, doch sind darüber weitere Untersuchungen erforderlich*.

11. Bakteriologie. In 26 Fällen wurde das Blut während des Lebens bakteriologisch untersucht, größtenteils auch unter Heranziehung anaerober Züchtungsmethoden. In 20 Fällen war das Resultat negativ. Nur in 6 Fällen wurden Bakterien im Blut gefunden, 2 mal Streptokokken, je 1 mal Pneumokokken, Staphylokokken, Pyocyaneus, B. coli. In allen diesen Fällen waren die Bakterien auch in den Leichenorganen nachweisbar. In einem Falle züchteten wir aus dem Herzblut und den Leichen-

* Eine genauere Besprechung der pathologisch-anatomischen Befunde wird an anderer Stelle erfolgen.

organen B. coli, während die Blutaussaat während des Lebens steril geblieben war. In allen übrigen Fällen waren auch post mortem trotz sorgfältigster Untersuchung keine Bakterien nachweisbar. Bemerkenswerterweise war bei den 5 Männern die Agranulocytose 3 mal mit Sepsis kombiniert, während die 4 weiblichen Sepsisfälle 20 Fällen mit negativem Bakterienbefund gegenüberstehen. Die Häufigkeit der Sepsis bei der männlichen Agranulocytose deutet, wie ich schon bemerkte, vielleicht auf eine verschiedene Pathogenese bei beiden Geschlechtern hin.

Das Resultat unserer bakteriologischen Untersuchungen widerlegt endgültig die immer wieder auftauchende Behauptung, daß die Agranulocytose nur ein besonderer Reaktionstyp schwerer septischer Erkrankungen sei. Ob die Agranulocytose der Ausdruck einer Aplasie des Knochenmarkes bei schweren septischen Infekten *sein kann* und ob in diesem Sinne manche Agranulocytosen bei bakteriologisch erwiesener Sepsis zu deuten sind, diese Frage möchte ich einstweilen nicht ohne weiteres verneinen. Viel wahrscheinlicher ist mir allerdings, daß die Sepsis sich erst sekundär auf den Boden der Agranulocytose, von den nekrotischen Tonsillen ausgehend, entwickelt.

12. Prognose. Bei der Beurteilung der Prognose müssen 5 Fälle ausscheiden, die meiner Ansicht nach durch die von mir angewandte Röntgentherapie geheilt worden sind. Von den verbleibenden 24 Fällen sind nur 2 geheilt. Fast genau die gleiche Letalität ergibt sich aus der Gesamtzahl der von andern Autoren beobachteten Agranulocytosefälle (43 Todesfälle auf 47 Fälle). Die Letalität beträgt also ungefähr 91,6%. Ich habe den Eindruck, daß die Prognose um so infauster ist, je stärker die Schleimhautnekrosen ausgebildet sind. Von den 2 Fällen, die keine Angina, sondern nur kleine porzellanweiße Schleimhautnekrosen zeigten, ist einer genesen, der andere überwand ebenfalls das akute Stadium und ging nach 2 monatlicher Erkrankung sekundär an einem periproctitischen Absceß zugrunde. Auch in diesem zweiten geheilten Falle fehlte die Angina, es fanden sich nur Nekrosen am Gaumen und Zahnfleisch.

Auf Grund meines eigenen Beobachtungsmaterials möchte ich das Krankheitsbild der Agranulocytose folgendermaßen umgrenzen: *Als wesentliches und für die Diagnose der Agranulocytose unerläßliches Symptom ist die Veränderung des Blutbildes anzusehen, die in einer hochgradigen Verminderung der granulierten Elemente besteht. Ein völliger Schwund braucht nicht immer einzutreten, doch ist die relative Granulocytenmenge auf wenige Prozente reduziert. Auch die Menge der Lymphocyten ist absolut meist stark vermindert. Doch gibt es auch einige Fälle mit normaler oder leicht erhöhter Lymphocytenzahl. Die roten Blutkörperchen können in völlig normaler Zahl vorhanden sein, doch spricht eine Anämie mäßigen Grades nicht gegen eine Agranulocytose. Die Blutplättchen sind stets in*

normaler oder erhöhter Zahl vorhanden. Fälle mit Thrombopenie und hämorrhagischer Diathese gehören nicht ins Krankheitsbild der Agranulocytose.

Schleimhautnekrosen sind bei längerer Dauer der Krankheit stets vorhanden. Sie sind in der Mehrzahl der Fälle an den Tonsillen lokalisiert; doch kommen auch Nekrosen an den Schleimhäuten der Wangen, des Zahnfleischs, der Zunge, des Gaumens, der Nase, der Vulva und Vagina, des Darms, der Blase vor. In einem Falle wurden auch Nekrosen der Haut beobachtet.

Ikterus ist ein nicht allzuhäufiges Symptom von sekundärer Bedeutung. Sepsis ist als eine nicht zum eigentlichen Krankheitsbild gehörige Komplikation aufzufassen.

Die Krankheit befällt vorzugsweise das weibliche Geschlecht, doch kommt sie in seltenen Fällen auch bei Männern vor. Die Prognose ist im allgemeinen infaust, Heilungen kommen nur in einem sehr geringen Prozentsatz der Fälle (8,4%) vor.

Ätiologie und *Pathogenese* der Erkrankung sind vorläufig völlig in Dunkel gehüllt. Daß bekannte Bakterien als Erreger nicht in Betracht kommen, habe ich bereits erwähnt. Der akute fieberhafte, sepsisähnliche Verlauf ruft unzweifelhaft den Eindruck einer infektiösen Genese der Krankheit hervor. Trotzdem halte ich dies keineswegs für erwiesen. Die fast ausschließliche Beteiligung des weiblichen Geschlechts ist bei einer Infektionskrankheit schwer zu verstehen, und deutet auf endokrine Vorgänge. Hohes Fieber und septisches Krankheitsbild sind bei Blutkrankheiten nichts Ungewöhnliches, ich erinnere an die akute Leukämie und die von *Frank* beschriebene, sicher nicht infektiöse Aleukie nach Benzolvergiftung. Vor allem aber spricht gegen die infektiöse Genese der sogleich zu besprechende Einfluß der Röntgentherapie.

In der Sitzung der Medizinischen Gesellschaft vom 19. X. 1927 und in der Dtsch. med. Wochenschr. 1927, Nr. 52, habe ich über 4 Fälle von Angina agranulocytolica berichtet, die in unmittelbarem Anschluß an eine Röntgenbestrahlung des Knochenmarks mit sehr geringen Strahlenmengen in Heilung ausgegangen waren.

Ich kann an dieser Stelle über zwei weitere Beobachtungen berichten.

Fall 4 (Dtsch. med. Wochenschr. s. oben) erkrankte 6 Wochen nach der Entfieberung von neuem mit hohem Fieber. Es entwickelte sich eine starke Rötung des Rachenringes und ein schmieriger Belag der linken Tonsille. Die von mir am 5. Tage der Er-

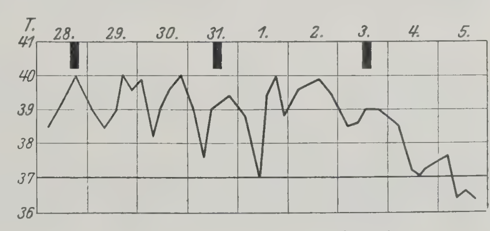


Abb. 1. (Fall 4, I. Erkrankung.)

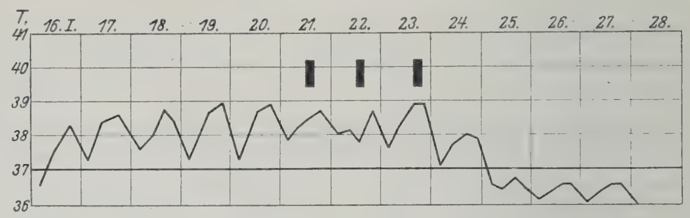


Abb. 2. (Fall 4, II. Erkrankung.)

krankung vorgenommene Blutuntersuchung ergab wieder völligen Granulocytenschwund. Es war somit ein Rezidiv eingetreten. Die sofort eingeleitete Röntgentherapie führte nach 3 Bestrahlungen zur Entfieberung und Heilung. Schon nach der zweiten Bestrahlung waren Granulocyten im Blutbild nachweisbar und im Verlaufe von 14 Tagen wurde dieses wieder völlig normal.

Fall 5 betrifft eine 34jährige Patientin, die am 22. I. 1928 akut mit Schüttelfrost und Halsschmerzen erkrankte. Krankenhausaufnahme am 24. I. 1928. Status: Herz und Lungen ohne Befund. Leber und Milz nicht palpabel. Kein Ikterus. Auf der linken Tonsille kleine nekrotische Geschwüre. Kleines linsengroßes Geschwür am Zungenbändchen.

25. I. 1928. Temperatur 40°, schlechter Allgemeinzustand. Blutbild: 200 weiße Blutzellen. Keine Granulocyten. Blutaussaat steril. Unmittelbar vor der Röntgenbestrahlung 700 weiße Blutzellen, 94% Lymphocyten, 6% Monocyten, keine Granulocyten. Röntgenbestrahlung der unteren Extremitäten mit $^1/_{20}$ H. D. (Dr. *Burgheim*). Filterung mit 0,6 mm Kupfer. Das Blut ergibt 2 Stunden später: Weiße Blutzellen 1300, Lymphocyten 96%, Monocyten 4%. In 2 Präparaten eine stabkernige Zelle. Erythrocyten 4,25 Millionen.

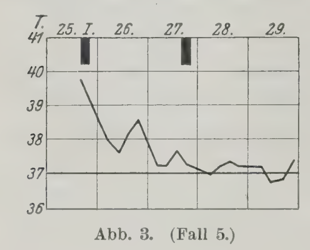


Abb. 3. (Fall 5.)

26. I. Blutbild 19 Stunden nach Bestrahlung: Weiße Blutzellen 1900. Stabkernige 4%, Segmentkernige 1%, unreife Zellen 2%, Monocyten 3%, Lymphocyten 90%. Allgemeinbefinden sichtlich gebessert. 27. I. Blutbild: Weiße Blutzellen 2100. Stabkernige 19%, Segmentkernige 7%, unreife Zellen 1%, Monocyten 4%, Lymphocyten 69%. Temperatur zur Norm abgesunken (s. Kurve). II. Röntgenbestrahlung der Arme. 3 Stunden später sehr auffallende Besserung des Allgemeinbefindens. Die vorher ziemlich apathische Patientin ist lebhaft. Blutbild: Weiße Blutzellen 2800. Stabkernige 16%, Segmentkernige 11%, Monocyten 2%, Lymphocyten 71%.

Im weiteren Verlaufe entwickelte sich eine Drüsenschwellung am linken Kieferwinkel. Blutbild am 30. I. 1928: Weiße Blutzellen 4800, Stabkernige 16%, segmentkernige 22%, Monocyten 6%, Lymphocyten 56%. Heilung*.

---

* *Anmerkung während der Korrektur:* Das weitere Schicksal der Pat. ist von großem Interesse. Die Halsdrüse vereiterte und entleerte bei der Incision einen Eiter, der massenhaft Pneumokokken enthielt. Vier Wochen nach der ersten Erkrankung plötzlicher steiler Anstieg der Temperatur, Versiegen der Eitersekretion. Das Blutbild ergab wieder absoluten Granulocytenmangel. Röntgenbestrahlung ohne Erfolg. Exitus nach 4 Tagen. Eine während des Lebens vorgenommene bakteriologische Blutuntersuchung ergab reichlich Pneumonokokken, die auch in den Leichenorganen gefunden wurden. Nieren von

Ich verfüge somit, wenn ich die beiden Erkrankungen im Fall 4 gesondert zähle, über 6 unter Röntgenbestrahlung geheilte Fälle von Agranulocytose. Im gleichen Zeitraum sind 4 Fälle trotz Bestrahlung gestorben, 3 innerhalb 24 Stunden nach der ersten Bestrahlung und einer infolge einer komplizierenden Pneumokokkensepsis mit zahlreichen Hautembolien. Diese Fälle müssen natürlich für die Beurteilung der Therapie als ungeeignet ausscheiden, sie beweisen aber, daß tödliche Agranulocytosefälle auch in dieser Zeit vorgekommen sind, die Heilerfolge somit nicht durch den „Genius epidemicus“ vorgetäuscht sind.

Ich glaube, die Serie von 6 geheilten Agranulocytosen doch als sehr bemerkenswert bezeichnen zu dürfen, in Anbetracht der Tatsache, daß ich vor Einführung der Röntgenbehandlung 24 Fälle beobachten mußte, um 2 Heilungen zu erleben (!). Im zweiten Fall ist wiederum der Umschwung im Krankheitsbild und die Blutkrise schon 24 Stunden nach der ersten Bestrahlung zu beachten.

Selbstverständlich aber werden wir erst dann von einem sicheren therapeutischen Erfolg der Röntgenbehandlung sprechen dürfen, wenn meine Resultate an einem größeren Material nachgeprüft sind. Es ist aus verschiedenen Gründen zu vermuten, daß die Ergebnisse nicht ganz einheitlich ausfallen werden. Zunächst tappen wir bezüglich der Dosierung noch völlig im Dunkeln und es ist vielleicht ein glücklicher Zufall, daß in den ersten Fällen eine richtige Dosis angewandt wurde. Selbstverständlich muß es für die Strahlenmenge einen unteren Schwellenwert haben. Dafür spricht vielleicht die Beobachtung, daß bei 3 außerhalb des Krankenhauses vorgenommenen Beobachtungen eine dreimalige Behandlung zur Erzielung eines therapeutischen Effektes notwendig war, während alle im Krankenhaus behandelten Fälle schon nach einer einzigen Bestrahlung entfieberten und eine kritische Veränderung des Blutbildes zeigten. In beiden Versuchsreihen kam $^1/_{20}$ HD. zur Anwendung. Doch waren die Strahlen im Krankenhaus durch eine Kupferplatte, in den anderen Röntgeninstituten durch Aluminium gefiltert. Für die Frage der Dosierung bedeutungsvoll ist auch Fall 4. Sowohl bei der ersten wie bei der zweiten Erkrankung trat Entfieberung nach der dritten Bestrahlung auf, obwohl die Intervalle in der ersten Serie viel größere waren. Es macht den Eindruck, als ob ein gewisses Gesamtquantum an Strahlenenergie für die Erzielung eines therapeutischen Effektes notwendig ist.

Auf der anderen Seite wird man sich vor einer das Knochenmark schädigenden Überdosierung hüten müssen. Es könnte fraglich erscheinen, ob die geringen von mir verwandten Strahlenmengen überhaupt

kleinen Abscessen durchsetzt. Die Pat. ist also einer Pneumokokkensepsis erlegen, die auch die Wirkungslosigkeit der Röntgentherapie erklärt. Der Fall ist auch deswegen von Interesse, weil der sekundäre Charakter der Sepsis hier ganz augenscheinlich ist.

einen biologischen Effekt auf das Knochenmark ausüben können. Das scheint aber nach Untersuchungen, die Herr Dr. *Moldawsky* auf Veranlassung von Herrn Prof. *Halberstädter* an einem meiner Fälle durchgeführt, tatsächlich der Fall zu sein. Mit der von ihm besonders ausgearbeiteten Vitalfärbung mit Brillantkresylblaulösung konnte *Moldawsky* nach der Bestrahlung eine Vermehrung der als Maß der Aktivität des Knochenmarks zu betrachtenden Substantia granulo-filamentosa in den Erythrocyten von 5:1000 auf 15:1000 feststellen. Ob allerdings diese Reizung des Knochenmarks durch direkte Strahlenwirkung oder durch chemische Veränderung des Blutes infolge der Bestrahlung zustande kommt, ist einstweilen nicht zu entscheiden.

Natürlich läßt sich noch gar nicht sagen, ob für alle Fälle die gleiche Strahlenmenge von optimaler Wirkung ist. Ja, es wäre sogar denkbar, daß einzelne Fälle durch die Bestrahlung gar nicht beeinflußt werden. Kennen wir doch auch bei der Leukämie und der Lymphogranulomatose Fälle, die sich durch große Strahlenresistenz auszeichnen. Ich denke besonders an die Agranulocytosen bei Männern, bei denen möglicherweise andere pathogenetische Bedingungen vorliegen. Eigene Erfahrungen besitze ich darüber nicht.

Auch bei Kranken im letzten Stadium der Erkrankung wird man kaum auf einen Erfolg hoffen können. Ich möchte deshalb alle Fälle, die innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Bestrahlung ad exitum kommen, für die Kritik der Therapie ausschalten.

Ferner bedarf es wohl kaum einer Begründung, daß Fälle, bei denen bakteriologisch bereits eine Sepsis nachzuweisen ist, durch die Bestrahlung nicht beeinflußt werden. Ich sah in einem mit Sepsis komplizierten Fall keine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durch die Bestrahlung.

Würden sich die günstigen Resultate, über die ich bisher berichten konnte, durch weitere Beobachtungen vermehren, so würde dies gewiß bei einer prognostisch fast immer infausten Erkrankung einen erfreulichen therapeutischen Erfolg bedeuten. Für die Krankheitsforschung aber würden sich neue Aufgaben ergeben. Der überraschende Einfluß einer minimalen Strahlenmenge auf ein so schweres Krankheitsbild wäre als ein neuartiger Strahleneffekt zu betrachten, dessen Analyse von großem biologischen Interesse sein müßte, und nicht minder wichtig erscheint mir die Erforschung des pathologischen Vorganges, der durch diese „homöopathische“ Strahlenbehandlung zur Norm zurückgeführt wird.

Literatur.

[1] *Weiß, V.*, Zeitschr. f. klin. Med. 1927. **106**. — [2] *Weiß, J.*, Wien. Arch. f. inn. Med. 1927. **14**. — [3] *Schulz, W.*, Klin. Wochenschr. 1928. — [4] *Schulz, W.*, Die akuten Erkrankungen der Gaumenmandeln. Berlin 1925. Julius Springer. — [5] *Pfeiffer* und *Hoff*, Zentralbl. f. Gynäkol. 1922. Nr. 44. — [6] *Henning*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 32. — [7] *Schrader*, Grenzgeb. **34**, 60. — [8] *Vogt*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922.

Über die Hannoversche Krankheit.

Von
Prof. Jürgens.

Mitte August 1926 trat in Hannover eine eigentümliche Krankheit auf, die durch ihre Eigenart, ihren raschen Verlauf, ihre Ungefährlichkeit, aber auch durch ihre ungewöhnliche Ausbreitung die öffentliche Aufmerksamkeit in hohem Maße auf sich zog und wegen ihrer Besonderheit als eine neue Krankheit bezeichnet wurde. Dabei waren es gar nicht besonders auffällige Symptome oder ungewohnte Krankheitsbilder, die das Neue der Erscheinung ausmachten, vielmehr äußerte sich die Krankheit in Gesundheitsstörungen, die als plötzliches Unwohlsein oder als akute Magenverstimmung an sich nichts Sonderbares hatten, das Neue und Rätselhafte lag vielmehr in der ungeheuren Verbreitung dieser in ihrer Ursache ungeklärten Erkrankung. Wie ein plötzlich mit Fieber einsetzendes Unwohlsein bei begrenzter Dauer kaum Anlaß zur Beunruhigung und nicht einmal zu besonderen ätiologischen Deutungen Veranlassung gibt, sondern als Magenverstimmung, als Erkältung oder als Grippe bezeichnet und als bedeutungslos und harmlos hingenommen wird, aber sofort die Aufmerksamkeit auf sich zieht, wenn es über die Einzelperson hinaus größere Bevölkerungskreise befällt und damit Vermutungen über allgemein wirksame Ursachen weckt, so stand auch die Hannoversche Krankheit sofort im Mittelpunkt der öffentlichen Meinung, als sie als Massenerkrankung in Erscheinung trat.

Betrachtet man die einzelne Erkrankung, so zeichnet sie sich in ihrer schweren Form am deutlichsten. Inmitten bester Gesundheit setzt plötzlich ein starkes Unwohlsein mit Übelkeit und Würgeneigung ein, und unter Frösteln und Fieber treten ausgesprochenes Krankheitsgefühl und allgemeine körperliche Schwäche auf. Der Kranke empfindet einen schmerzhaften Druck in der Magengegend, manchmal auch ausgesprochene Leibschmerzen mit folgenden Stuhlentleerungen, klagt über Schwindel, Kopfschmerzen und allgemeine Abgeschlagenheit, aber schon in den nächsten Tagen gehen die Allgemeinerscheinungen zurück, nur die Übelkeit und eine allgemeine Mattigkeit bleiben noch länger bestehen. Fast immer stehen neben den Allgemeinerscheinungen Magen-Darm-

störungen im Vordergrunde, und sie wachsen vom leichtesten Unwohlsein bis zu ruhrähnlichen Erscheinungen.

So erkrankt eine Frau am 15. VIII. plötzlich mit Erbrechen und starker Übelkeit; es tritt sofort Durchfall auf, der nach einigen Tagen durch schleimige und blutige Beimengungen in den Entleerungen ruhrähnlichen Charakter annimmt. Schlechtes Allgemeinbefinden und hohes Fieber hielten einige Tage in unveränderter Stärke an und erst allmählich gingen mit den heftigen Durchfällen auch die übrigen Erscheinungen zurück, die Kranke blieb aber noch längere Zeit bettlägerig bis völlige Genesung eintrat.

Ein 50jähriger Chemiker erkrankt ebenfalls mit schweren allgemeinen Erscheinungen, wobei zunächst nur Übelkeit und Kollern im Leibe im Vordergrunde standen. Anfänglich scheint schon nach wenigen Tagen eine Neigung zur Besserung sich geltend zu machen, am 25. VIII. tritt aber in verstärktem Maße erneut starke Übelkeit und ein schwerer Krankheitszustand auf. Völlige Appetitlosigkeit, hohes Fieber und allgemeines schweres Krankheitsgefühl, wässerige, mit Schleim und Blut durchsetzte Darmentleerungen und nachfolgende bedrohliche Schwächezustände fügen sich zu einem Krankheitsbilde zusammen, das nicht mehr als harmlose, rasch vorübergehende Magen-Darmstörung aufgefaßt werden kann, sondern die deutlichen Zeichen einer schweren Reaktion auf einen Infekt erkennen läßt.

Aber die weit überwiegende Mehrzahl der Kranken zeigte Krankheitsbilder, die nicht an Ruhr oder ruhrähnliche Erkrankungen erinnern, sondern mehr den Eindruck einer akuten Vergiftung machen, wobei die Magen-Darmstörungen fast immer von Klagen über Schwindel, Kopfschmerzen und andere Allgemeinerscheinungen begleitet werden. Inmitten der Arbeit wird der Kranke plötzlich von Übelkeit und starkem Durchfall überrascht, er bleibt trotzdem im Betriebe, die große Mattigkeit nach der Arbeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen und ein unabweisbares Ruhebedürfnis bringen ihm aber das Krankheitsgefühl deutlich zum Bewußtsein. Am nächsten und übernächsten Tage treten die Gesundheitsstörungen schon merklich zurück, Übelkeit und Kollern im Leibe bestehen zwar noch fort, aber die Besserung schreitet fort, und rasch tritt wieder gewohnte volle Arbeitsfähigkeit ein.

In allen Abstufungen von solchem Krankheitsbilde bis zu rasch vorübergehendem, plötzlich einsetzendem aber auch bald wieder verflogenem Krankheitsgefühl kehrt das Bild dieser eigentümlichen, einen großen Teil der Bevölkerung befallenen Krankheit wieder. Wie rasch der ganze Vorgang sich abspielen kann, mag das Erlebnis eines Verwaltungsbeamten zeigen. Er kehrt am späten Nachmittag bei bester Gesundheit heim und will sich umkleiden, um ins Theater zu gehen. Dabei wird er blitzartig von heftigster Übelkeit und Magendruck befallen, und es macht sich ein so schweres Krankheitsgefühl geltend, daß er seine Absicht, den Abend außerhalb des Hauses zu verbringen, aufgeben muß. Gegen alle Erwartung schwindet indessen das üble Befinden sehr rasch und schon nach einer Stunde sind alle Krankheitserscheinungen verflogen, und

im Gefühl der alten Spannkraft bedauert er, seine abendliche Verabredung abgesagt zu haben.

Solche Gesundheitsstörungen, die sich gerade in dieser rasch ablaufenden Form tausendfach in allen Abstufungen wiederholten, geben sich nur durch ihr epidemisches Auftreten als eine Einheit zu erkennen, die einzelne Störung ist nicht ausgeprägt genug, um sich als besondere Krankheit Geltung verschaffen zu können, nur die gleichzeitige Erscheinung an vielen Stellen und die rasche Wiederkehr desselben Bildes geben den Typus der Erkrankung und formen den Begriff einer besonderen, in Ursache und Wesen einheitlichen Krankheit.

Die in den einzelnen Erkrankungen hervortretenden Symptome wechselnder Art sind nicht imstande, das Wesen der Krankheit zu entschleiern. Manche, besonders schwere Erkrankungen ließen vielleicht den Verdacht der Ruhr aufkommen, andere verliefen als akute Gastro-Enteritis und konnten einen Paratyphusinfekt vermuten lassen, viele verliefen als akute Störungen, die einfach als Magenverstimmung gedeutet zu werden pflegen, die allermeisten glichen aber den unbestimmten und eigenartigen Störungen, die z. B. als Vorläufer und Begleiter großer Ruhrepidemien sich einstellen, aber auch sonst, wenn epidemische Krankheiten in Fluß sind, sich bemerkbar machen, und die im Felde eine so große Rolle gespielt haben. Alle diese Deutungen und Vermutungen werden aber beiseite geschoben durch den Zusammenschluß aller Erkrankungen zu einer ausgedehnten Epidemie, die die Krankheit als eine Einheit erkennen läßt und in den wechselnden Krankheitsbildern Abstufungen in der Erscheinungsform derselben Krankheit in unendlicher Mannigfaltigkeit uns vor Augen führt.

Klar und scharf gezeichnet steht die Epidemie als ein deutlich ausgeprägtes Ereignis vor uns und mit überwältigender Macht zieht sie alles in ihren Bann, kein Widerspruch, kein Zweifel ist möglich angesichts der vollendeten Tatsache, und gebieterisch taucht damit die Frage nach der Ursache dieses Ereignisses auf und fordert eine bündige Antwort. Damit zerreißt aber das gerade in seiner Einheit den Beschauer fesselnde Bild und schon mit dem Beginn der Untersuchung fängt die Erscheinung an, in ihre Bestandteile zu zerfließen. Und damit kommen die Fragen und die Probleme. Die Epidemie als solche ist eine Einheit, aber wo ist der Anfang und wo ist das Ende der Vorgänge, die dieses Ereignis entstehen ließen und es umgrenzen? Wie jede Epidemie, ist auch die Hannoversche Krankheit aus unklarer Tiefe aufgestiegen und in ihren der Beachtung entrinnenden Ausläufern ist sie unmerklich wieder erloschen. Es ist nicht möglich, die einzelnen Glieder der Epidemie so aneinanderzureihen, daß der Beginn der Epidemie unzweideutig hervortritt, und die einfache Beobachtung ist nicht imstande, Einzelerkrankungen mit Sicherheit der Epidemie zuzurechnen oder außerhalb dieser ätiologischen Einheit zu stellen.

Ein wichtiges Ereignis ist es, das diesen Untersuchungen die Richtung gibt. Mitte August trat für wenige Tage eine Störung im Ricklinger Wasserwerk, dem größten der 3 städtischen Werke, ein, und da hauptsächlich in den von diesem Wasserwerk versorgten Stadtgebieten, und zwar um dieselbe Zeit, Massenerkrankungen auftraten, lag es auf der Hand, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen beiden Ereignissen anzunehmen, und die eigenartigen Gesundheitsstörungen wurden deshalb allgemein als *Wasserkrankheit* bezeichnet. Damit war ein Wort an Stelle des Begriffes getreten, und zwar ein Wort von größter Wirkung auf die öffentliche Meinung, die damit die Krankheit mit der vermeintlichen Ursache unlöslich verband. Sache der Wissenschaft ist es, diese Begriffe zunächst wieder zu lösen, die Zusammenhänge zu prüfen und zu klären, um damit dem Wesen dieser eigentümlichen Epidemie näher zu kommen.

Die Hannoversche Wasserkrankheit wurde nach dem Beispiel anderer nicht alljährlich und nicht überall auftauchenden Epidemien als eine neue durch verunreinigtes Leitungswasser entstandene Krankheit bezeichnet und diesen Schein der Neuheit trägt die Epidemie insofern mit Recht, als sie in ihrer Form für Hannover neu war und auch in ihrer Deutung den Anspruch der Neuartigkeit machen kann. Dieser Schein der Neuheit verschwindet aber, wenn wir ähnliche epidemiologische Ereignisse, die gleichzeitig an anderen Orten einsetzten, zum Vergleich heranziehen und uns gleichartiger Epidemien aus früheren Jahren erinnern. Über den Grad der Verwandtschaft werden allerdings erst die Untersuchungen zu entscheiden haben, und bei der unendlichen Mannigfaltigkeit der Naturereignisse und dem bestimmenden Einfluß individueller Eigentümlichkeiten auf Entstehung und Verlauf von Epidemien wird kaum eine einheitliche Ursache der in ihrer Erscheinungsform sich gleichenden Epidemien erwartet werden können.

Im allgemeinen lassen sich *2 große Gruppen* von Erkrankungen unterscheiden, die in ihrem klinischen Bilde der Hannoverschen Krankheit nahestehen. Es sind das einmal akute Magen-Darmstörungen, die als Vorläufer und Begleiter anderer, in ihrer Ätiologie geschlossener Epidemien auftreten und zur Zeit der Cholera als Cholera nostras, in Begleitung des Typhus als Gastro-Enteritis bezeichnet werden, vor allem aber beim Auftreten der Ruhr, und zwar nicht allein in den Kriegsjahren, eine weite Verbreitung haben und in ihrem Wesen nicht immer einheitlich gedeutet werden. Eigentümlich ist es, daß solche Erkrankungen, in ihrer klinischen Erscheinung kaum verschieden, bakteriologisch der jeweiligen Epidemie aber als nahe verwandt hingestellt werden. Zur Zeit der Cholera spielten die harmlosen Verwandten des Cholerabacillus dieselbe Rolle wie manchmal die Paratyphusbacillen im Bereich der Typhusepidemien und wie die Enteritisbacillen als Erreger der vielen

ruhrähnlichen Erkrankungen. Diese 3 epidemischen Seuchen stehen in ihrer typischen Form in scharfer klinischer Prägung und ätiologischer Einheit sicher abgegrenzt gegen alle anderen Erkrankungen, in ihren unausgebildeten Formen verlieren aber die Erkrankungen mehr und mehr ihre Eigenart, so daß sie manchmal nur im Verbande der Epidemie noch sicher zu deuten sind. Schließlich zeigen die Einzelerkrankungen einen so allgemeinen Charakter, daß eine Abgrenzung gegen andere Krankheitsformen nicht mehr möglich ist, und der bakteriologische Befund kann der akuten Gastro-Enteritis wohl einen veränderten Namen geben, sie aber nicht als besondere Krankheitsform aus der großen Gruppe gleichartiger Erkrankungen herausheben.

Schon vor langen Jahren wurde die Aufmerksamkeit auf die Ursachen solcher Erkrankungen gelenkt, als in Leicester[1] das Anschwellen der Kinderdiarrhöen mit einer Verunreinigung der Wasserleitung in Zusammenhang gebracht wurde. Abwässer aus Senkgruben und stagnierenden Gruben benachbarter Dörfer konnten den Hauptwasserbehälter verunreinigen, bei trockenem Wetter wurde die Wasserverunreinigung konzentrierter, die Diarhöen mehrten sich und nahmen schließlich epidemischen Charakter an. Auch an anderen Orten wurde ähnliches beobachtet, wo Faekalien sich dem Trinkwasser beimengen konnten, und in ausführlicher Weise hat *Reincke*[2] in Hamburg diese Zusammenhänge begründet. Im August 1893 brach auf der Werft in Kuhwärder eine Brechdurchfall-Epidemie aus und bei einigen der Erkrankten stellte sich später der Typhus ein. Das Filter der Elbwasserleitung war kurz vorher gereinigt worden, wodurch anscheinend seine Wirksamkeit auf einige Tage gelitten hatte. In großem Maßstabe hat *Reincke* die monatlichen Sterbefälle in Hamburg und Altona an Durchfall und Brechdurchfall in den Jahren 1877—1888 kurvenmäßig dargestellt. In diesen Jahren war Hamburg noch stark vom Typhus heimgesucht, und es zeigt sich, daß in den Jahren, wo der Typhus im Winter seinen höchsten Stand hatte, auch die Höhen der Durchfallkurven 1—2 Monate später liegen als in den Jahren der Sommer-Typhusepidemien. Und besonders bemerkenswert erscheint es, daß ein Ansteigen der Durchfallkurve in Altona gleichzeitig mit der Zunahme des Typhus um einige Monate später sich einstellte als in Hamburg. Allerdings wurde die winterliche Steigerung an Todesfällen an Durchfällen auch in anderen Jahren beobachtet, ohne daß sich ein Anschwellen des Typhus bemerkbar machte. Immerhin war dieser Zusammenhang so augenfällig, daß, wenn im Februar oder März Durchfälle sich zu zeigen begannen, die Altonaer Ärzte schon wuß-

[1] *R. Weaver*, Über die Ursachen von Diarrhöen bei Kindern in Leicester. Dtsch. Zeitschr. f. öff. Gesundheitspfl. 1871, S. 463.

[2] *J. Reincke*, Der Typhus in Hamburg 1890. Epidemiologie des Typhus in Hamburg und Altona. Dtsch. Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl. 1896.

ten, daß der Typhus nicht mehr lange auf sich warten lassen würde. Auch im Cholerajahr macht *Reincke* darauf aufmerksam, daß die Typhushöhe etwa 14 Tage später liegt als die Cholerahöhe, wofür, der damaligen bakteriologischen Einstellung entsprechend die 14tägige Inkubationszeit des Typhus als Erklärung genügte. Ähnliche Beobachtungen werden auch von der letzten großen Typhusepidemie in Genf[1] berichtet, wo die gutartigen Diarhöen unmittelbar nach der Verunreinigung der Rhone mit Kloakeninhalt Anfang Januar auftraten und 14 Tage später der Typhus folgte, der sich dann rasch ausbreitete und bis in den Sommer hinein sich ausdehnte, während die gutartigen Durchfälle längst vergessen waren. Noch eindrucksvoller tritt die Abhängigkeit von Wasserverunreinigungen bei solchen Massenerkrankungen hervor, die sich besonders in Amerika[2] im Anschluß an Verunreinigungen von Wasserleitungen entwickelten, und die manchmal von einem raschen Ansteigen der Typhusmorbidität begleitet, manchmal aber auch von dem Ausbruch einer Typhusepidemie gefolgt waren. Betrachtet man die solchen Mitteilungen beigefügten Statistiken und Kurven, so tritt mit großer Deutlichkeit hervor, daß die akuten Darmstörungen sich unmittelbar der Wasserverunreinigung angeschlossen haben, während die Entwicklung des Typhus sich der Inkubationszeit entsprechend verzögerte, so daß man bei immer wiederkehrender gleicher Beobachtung von einer Gesetzmäßigkeit sprechen kann. Für die Beurteilung dieser zweifellos sehr auffälligen Erscheinungen ist es aber notwendig, darauf hinzuweisen, daß diese Ergebnisse nicht durch Untersuchungen der vorliegenden Ereignisse gewonnen, sondern aus der Annahme abgeleitet sind, daß mit den Verunreinigungen Typhus- und Enteritisbacillen in die Wasserleitung geraten sind, und wenn damit auch der ursächliche Zusammenhang auf einfachste Weise unserer Vorstellung zugänglich gemacht wird, so ist doch ihre Richtigkeit damit noch nicht erwiesen, solange die Ereignisse selbst nicht in allen Einzelheiten erforscht und in ihren Beziehungen zu der vermeintlichen Ursache geprüft worden sind. Beiläufig mag nur erwähnt werden, daß z. B. in Rockford die Enteritisepidemie durchaus nicht im Bereich der gesamten als verunreinigt angenommenen Wasserleitung aufgetreten ist. Wir werden also im einzelnen nachzuforschen haben, wieweit eine solche Annahme für die Hannoversche Krankheit möglich und wahrscheinlich ist.

Im Gegensatz zu dieser Methode, Epidemien aus einer angenommenen Krankheitsursache abzuleiten, nehmen die Untersuchungen bei der zweiten Krankheitsgruppe, der man die Hannoversche Krankheit an die

[1] *F. Vulliet*, Die letzte Typhusepidemie in Genf. Dtsch. Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl. 1884, S. 568.

[2] The mankato typhoid fever epidemic. of 1908. Journ. of infect. dis. 1911. The Rockford typhoid fever epidemic. Journ. of infect. dis. 1912.

Seite stellen könnte, *ihren Ausgang von den Ereignissen* selbst. Besonders in Niederbayern und Schlesien sind im Sommer 1926 hauptsächlich in den von Überschwemmungen heimgesuchten Gebieten weitverbreitete Erkrankungen vorgekommen, die als Sumpf- oder Schlammfieber bezeichnet wurden. Auch hier handelt es sich wie in Hannover um ein ungewohntes Krankheitsbild, das plötzlich in weiter Ausdehnung zutage trat, in seinen klinischen Erscheinungen von bekannten Krankheitsbildern sich unverkennbar abhob und in seiner Entstehung unzweideutig Beziehungen zu den Überschwemmungen erkennen ließ. Auch das Schlammfieber ist keine neue Krankheit, sondern nur in seiner epidemischen Form eine ungewohnte Erscheinung, aber so ausgeprägt, daß sie ohne Bedenken als dieselbe Krankheit angesprochen werden kann, die 35 Jahre früher dieselben Teile Schlesiens in denselben Überschwemmungsgebieten epidemisch heimgesucht hat.

Über diese eigentümlichen Epidemien liegen ausführliche Mitteilungen von *Rimpau*[1] in Südbayern, von *Brill*[2] in Schlesien vor, die noch ergänzt werden von *Werner*[3] und *Marmann*[4]. Nach diesen Berichten und Beobachtungen handelt es sich um eine bei uns ungewohnte Infektionskrankheit, die in wenigen Tagen ohne Schäden zu hinterlassen günstig ausläuft. Sie setzte ganz plötzlich mit schwerem Unwohlsein inmitten der Feldarbeit ein, so daß die Erkrankten kaum nach Hause gehen konnten. Zugleich stellten sich hohes Fieber, Kopfschmerzen, Muskel- und Gliederschmerzen ein und völlige Erschöpfung. Zu diesen allgemeinen nervösen Erscheinungen gesellten sich mehr oder weniger deutliche gastro-intestinale Störungen, Leibschmerzen, kolikartige Zustände, völlige Appetitlosigkeit, sehr oft Brechreiz, gelegentlich auch Erbrechen und Durchfälle. Katarrhalische Erscheinungen, wie wir sie bei der Grippe erwarten, traten weniger hervor, nur gelegentlich einmal ein Katarrh der Nase oder der Bindehäute, und nur selten trat ein Herpes auf und nur vereinzelt sind Exantheme beobachtet worden. Gewöhnlich nach 3—4, auch wohl erst nach 5—7 Tagen war auch in den schwersten Fällen die Entfieberung vollzogen, aber in der Rekonvaleszenz blieben allgemeine Schwäche und Mattigkeit, und zwar auch bei noch schneller verlaufender Entfieberung, auffallend oft noch lange Zeit bestehen. Diesen ausgeprägten Erkrankungen, die zuerst die Aufmerksamkeit auf sich lenkten und Anlaß zu näherer Untersuchung gaben, ge-

---

[1] *Rimpau*, Über das Vorkommen von Schlammfieber in Südbayern im Sommer 1926. Münch. med. Wochenschr. 1927, Nr. 22.

[2] *Brill*, Zur Ätiologie des Schlammfiebers. Münch. med. Wochenschr. 1927, Nr. 36.

[3] *Otto Werner*, Zur Klinik des Sumpffiebers. Dtsch. med. Wochenschr. 1927, Nr. 39.

[4] *Marmann*, Das Schlammfieber. Volkswohlfahrt 1926, S. 822.

sellten sich in starker Häufung leicht verlaufende Erkrankungen hinzu, die überhaupt keine ärztliche Hilfe in Anspruch nahmen. Ihre Zahl übersteigt die der schweren Erkrankungen sehr erheblich, doch lassen sich Schätzungen nur mit Vorbehalt angeben, weil für ein Urteil über die Ausdehnung dieser harmlosen Störungen die Mitteilungen der Ärzte nicht ausreichen und Angaben der beteiligten Bevölkerung mit all ihren Unzuverlässigkeiten herangezogen werden mußten. Zugleich mehrten sich auch Meldungen aus anderen Gebieten über ähnliche Zustände, und es liefen zur gleichen Zeit Berichte über gleichartige Erkrankungen auch aus Liegnitz, Frankfurt a. O., Potsdam und Magdeburg ein, die nach *Marmann* keinen Zweifel darüber ließen, daß es sich überall um dieselbe Krankheit handelte, wenn auch gewisse Unterschiede im Krankheitsbilde und in einzelnen Symptomen bemerkbar waren.

Auch die Abhängigkeit vom Hochwasser tritt hier nicht immer so deutlich hervor wie in den großen Überschwemmungsgebieten in Schlesien und in Südbayern. Das gilt besonders von einer Epidemie in Halberstadt, wo gleichzeitig mit den Ereignissen in Hannover eine ziemlich ausgedehnte Enteritisepidemie ausbrach, die gleichfalls von Typhuserkrankungen begleitet und gefolgt war. Nach persönlichen Mitteilungen des Chefarztes Herrn Dr. *Giebler* gingen dem Krankenhause schon in der zweiten August-Hälfte neben einigen Typhusfällen eigentümliche Erkrankungen zu, die den Typhusverdacht aufkommen ließen, aber als gewöhnliche Enteritis aufgefaßt werden mußten, und Anfang September häuften sich diese Erkrankungen in bedrohlicher Weise, so daß das Krankenhaus sich ganz auf die Versorgung dieser Kranken einstellen mußte. Etwa 60—70 Kranke wurden dem Krankenhaus zugeführt, und gleichzeitig fanden etwa 30 Typhuskranke Aufnahme. Die Ähnlichkeit dieser Epidemie mit den Ereignissen in Hannover ist unverkennbar, insbesondere da auch in Halberstadt die Erkrankungen als Vorläufer und Begleiter einer Typhusepidemie auftraten. Die Wasserversorgung war aber in dieser Zeit dauernd in bester Ordnung und auch das Hochwasser der benachbarten Wasserläufe reichte nicht bis an die Stadt heran. Trotzdem werden wir aber auch diese Epidemie der großen Gruppe der gleichzeitig in anderen Gebieten zur Zeit des Hochwassers entstandenen ähnlichen Erkrankungen einzureihen haben.

Ganz allgemein wurden die Erkrankungen in Bayern und Schlesien vom Volke für eine Art Grippe gehalten, und auch die Ärzte hatten gegen diese Auffassung nicht viel einzuwenden; näher lag ihnen aber der Vergleich mit dem Fünftage-Fieber der Kriegszeit oder mit dem Pappatazi-Fieber. Zweifellos zeigt ein Vergleich mit den als Blutinfektionskrankheiten charakterisierten, in subtropischen Gegenden heimischen Krankheiten große Ähnlichkeiten. Das schwere Krankheitsgefühl, Schwindel und Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Übelkeit Brechneigung und

Leibschmerzen, sowie der blitzartige Einbruch dieser Gesundheitsstörungen und der dann folgende rasche Ablauf aller Erscheinungen ohne sekundäre Lokalisationen in den Organen kennzeichnen sowohl das Pappatazi- wie das Dengue-Fieber, und die leichten Erkrankungen lassen auch einen Vergleich mit dem Schützengraben- oder Wolhynischen Fieber zu, das ja bei der großen Neigung zu unausgebildeten Krankheitsformen gewöhnlich recht unbestimmte Krankheitsbilder gibt. Auch Erinnerungen an unausgebildete Formen der Malaria konnten auftauchen, die ja als der Typus dieser ganzen Krankheitsgruppe den besten Einblick in das eigentliche Wesen solcher Erkrankungen gestattet.

Nähere Untersuchungen führten *Rimpau* sehr bald zu der Überzeugung, daß diese 1926 in so ungewöhnlicher Weise auftretende Krankheit in Südbayern offenbar *endemisch* herrscht. Einzelne Ärzte berichteten über dieselbe Krankheit in früheren Jahren, wenn auch von epidemischer Häufung keine Anzeichen vorlagen und ein Zusammenhang mit Überschwemmungen nicht erkennbar war. Und der Bezirksarzt von *Straubing* konnte an der Hand von Krankenhausbüchern, die bis 1830 zurückreichen, nachweisen, daß alljährlich zur Erntezeit gehäufte Erkrankungen auftreten, die als Malaria und gastrisches Fieber geführt werden. Ganz besonders machte sich die Häufung bemerkbar, wenn heißes Wetter nach Überschwemmungen auftrat. Zusammenfassend darf daher wohl angenommen werden, daß das Schlammfieber von 1926 auch schon früher vorhanden war und an manchen Orten alljährlich zur Erntezeit sich bemerkbar macht und anscheinend in zeitlicher Abhängigkeit von Hochwasser und Überschwemmungen steht.

Die Beobachtungen von *Brill* in Schlesien lassen keinen Zweifel zu, daß auch hier fast um dieselbe Zeit wie in Südbayern im Anschluß an Überschwemmungen dieselbe Seuche in ähnlicher Verbreitungsweise aufgetreten ist. Und besonders bemerkenswert ist es, daß dieselbe Seuche im selben Gebiet auch im Jahre 1891 in ungewöhnlicher Ausdehnung auftrat. Über diese Schlammfieber-Epidemie vom Jahre 1891 liegt eine ausführliche Schilderung von *Fr. v. Müller*[1] vor. Sie machte sich damals zuerst Mitte Juni in Neisse beim Militär bemerkbar und breitete sich in den Niederungen längs des Oderstromes und im Gebiet der Nebenflüsse aus. Ende Juli war die Stadtbevölkerung und die ganze Umgebung von Jauer befallen, auch Neustadt und Oppeln und zugleich auch Glogau mit ihrer Umgebung folgten. Der Höhepunkt der Seuche war im August erreicht, dann trat Abnahme ein und im Oktober wurden nur noch vereinzelte Erkrankungen beobachtet. Das Krankheitsbild ist von *Müller* sehr genau gezeichnet, so daß in dem Schlammfieber von 1926 ohne Schwierigkeit dieselbe Krankheit wiedererkannt wird, wenn auch

[1] *F. Müller*, Schlammfieberepidemie in Schlesien im Jahre 1891. Münch. med. Wochenschr. 1894, Nr. 40.

stellenweise Abweichungen besonderer Art bemerkbar werden. Insbesondere gilt dies von dem Auftreten eines eigentümlichen, masernähnlichen Exanthems, das 1891 in einigen Militärlazaretten fast immer beobachtet wurde, ebenso in Jauer und Brieg, in Oppeln dagegen nur vereinzelt, in Gottkau nur 2mal bei 129 Kranken, nach dem Bericht von *Dietrich* aber überhaupt vermißt wurde. Die Beobachtungen *Dietrichs*[1] beziehen sich auf die Epidemie in der etwa 50 km lang sich hinziehenden Niederung der schwarzen Elster im Kreise Liebenwerda. Schon 1889 wurden hier ähnliche Erkrankungen beobachtet. 1890 wiederholte sich dieselbe Erscheinung, die von den Ärzten als gastrisches Fieber angesprochen wurde. Im Jahre 1891 war die Elster anhaltend überschwemmt, und schon Ende April tauchten die ersten Meldungen über gastrisches Fieber, Nervenfieber und Typhus auf. Ende Mai waren die Erkrankungen schon sehr zahlreich und besonders leichte und unausgebildete Erkrankungen häuften sich. Ohne daß Ansteckungen von Person zu Person beobachtet wurden, breitete die Seuche sich immer mehr aus, so daß im September wohl 3000 Erkrankungen vorlagen und schätzungsweise 15% der Bevölkerung befallen waren. Die Erkrankung trat auch hier ganz unvermutet inmitten der Arbeit auf und war fast stets mit heftigen Magenschmerzen verbunden. Diese gastro-intestinalen Erscheinungen, vor allem also die Magenschmerzen, die Schmerzhaftigkeit des Leibes und die Darmstörungen ließen Beziehungen zum gastrischen Fieber vermuten. Gewöhnlich trat aber schon nach 2—3 Tagen ein Nachlaß sämtlicher Erscheinungen auf, wenn auch völlige Genesung länger auf sich warten ließ.

Auch *Dietrich* spricht die Vermutung aus, daß die Seuche, die sich mit keiner bisher bekannten Krankheit identifizieren ließ, in jener früher viel von Malaria heimgesuchten Gegend seit Jahren endemisch ist und durch das Hochwasser im Jahre 1891 epidemischen Charakter annehmen konnte. Damit nähern sich die Auffassung für Schlesien aus dem Jahre 1891 den Vermutungen *Rimpaus* für Südbayern im Jahre 1926: Das Schlammfieber ist eine in Deutschlands Niederungen *alte endemische Krankheit*, die jahre- und jahrzehntelang unbeachtet ein harmloses Dasein geführt hat, durch Überschwemmungen und besonders klimatische Bedingtheiten aber zu neuer Entwicklung und epidemischer Ausbreitung gelangen konnte. Verfolgt man die Seuchengeschichte etwas weiter zurück, wie es z. B. *Rimpau* an der Hand alter Krankenhausbücher getan hat, so ist es nicht schwer, auch in früheren Zeiten Anhaltspunkte für die weite Verbreitung dieser uns neu erscheinenden Krankheit zu finden.

---

[1] *Dietrich*, Beobachtungen über eine Infektionskrankheit des Überschwemmungsgebietes der schwarzen Elster. Zeitschr. f. Medizinalbeamte u. Krankenhausärzte 1892, Nr. 11.

Um die Mitte des vorigen Jahrhunderts hat *Griesinger* mit ordnender Hand diese *leichten Fieberformen*, die an Häufigkeit unsere wohl charakterisierten Infektionskrankheiten bei weitem überragen, von der Wissenschaft aber am wenigsten beachtet und in ihren Ursachen auch heute noch nicht geklärt sind, den einzelnen Formenreihen seiner Typhusgruppe angegliedert. Auch damals gingen die Epidemien bisweilen solche Erkrankungen leichtester Form voraus und besonders in den norddeutschen Niederungen, die vor 100 Jahren unter Malaria, Fleckfieber und Typhus schwer zu leiden hatten, gehörten diese leichten Fieber zu den allen Ärzten geläufigen Erscheinungen. Ihre ätiologische Beziehung zu den ausgeprägten Infektionskrankheiten war auch den Ärzten jener Zeit sehr wohl bewußt, und *Griesinger* brachte in dieses Nebeneinander und Durcheinander von verschiedenen Krankheitsbildern dadurch eine gewisse Ordnung, daß er solche besonders auch in England heimischen Febrikulaformen zum Teil dem Abdominaltyphus, zum andern Teil dem Fleckfieber, der Recurrens und dem biliösen Typhoid angliederte. In der diesen letzteren Gruppen verwandten Febrikula erkennt man ziemlich deutlich das gleiche Krankheitsbild wieder, das 1891 und 1926 als neue Krankheit in Schlesien und Südbayern die Aufmerksamkeit auf sich zog. Insbesondere die Muskel- und Gliederschmerzen unterscheiden es von der Febrikula der Typhusgruppe, bei der gastro-intestinale Erscheinungen im Vordergrunde stehen. Und es scheint mir sehr bemerkenswert, daß auch 1891 und 1926 den Ärzten die Verwandtschaft der Seuche mit dem auf dem Balkan und in den subtropischen Gegenden heimischen Blutinfektionskrankheiten in den Sinn gekommen ist. Besonders hervorheben möchte ich die Auffassung von *Dietrich*, der die in dem Überschwemmungsgebiet der schwarzen Elster aufgetretene Epidemie dem gastrischen Fieber nahestellt und eine ursächliche Beziehung zum Sumpffieber für wahrscheinlich hält.

Als Sumpffieber wird heute allerdings nur noch die Malaria verstanden, neben diesem Typus dieser Krankheitsgruppe gab es aber und gibt es auch heute noch leichtere Gesundheitsstörungen, die endemisch mit der Malaria verwandt und an Sumpfgegenden gebunden sind, und was die alten Ärzte Sumpf- oder Malariafieber nannten, war ebenso eine Gruppe von Krankheitsformen, wie es der Typhus mit der ihm wesensfremden Enteritisform des Paratyphus und mit dem jedem strengen Wissenschaftler allerdings unbekannten gastrischen Fieber im ärztlichen Bewußtsein noch heute ist. Auch *Griesinger* ist es nicht gelungen, die Febrikula restlos den großen Krankheitstypen einzureihen. Was sich dem Abdominaltyphus als wesensfremd zeigte, wurde aus diesem Begriff schon damals wieder entfernt, und so blieb *eine große Gruppe von fieberhaften Erkrankungen unter der Bezeichnung des gastrischen Fiebers* bestehen, das sicherlich nicht zum Typhus und auch nicht zur Malaria ge-

hört, zweifellos aber epidemiologische Berührungspunkte mit diesen Krankheiten und lokale Beziehungen zu den norddeutschen Niederungen und zu Überschwemmungsgebieten hat. Der Anfang des vorigen Jahrhunderts stand im Zeichen großer epidemiologischer Schwankungen, die sich besonders in ungewöhnlichen Malariaepidemien bemerkbar machten. In den Jahren 1824—1826 mit den großen Deichbrüchen an der norddeutschen Küste und in Holland begannen mit der nachfolgenden ungewöhnlichen Hitze neue Epidemien, an die sich auf Jahre hinaus ein hoher Stand von Malaria und typhösen Fiebern anschloß. Neben den ausgebildeten Formen spielte das gastrische Fieber eine überragende Rolle. Wissenschaftlich ist es niemals geklärt worden, es blieb immer ein Begriff der Praxis, und auch in späteren Jahrzehnten wahrte es seine Stellung zwischen dem typhösen und dem Sumpffieber, um erst mit dem Verschwinden der Malaria und der bakteriologischen Umgrenzung des Typhusbegriffes seine Daseinsberechtigung in der wissenschaftlichen Welt eigentlich ganz zu verlieren.

Gewiß ist es aber ein Irrtum zu glauben, daß mit der bakteriologischen Umgrenzung einiger wichtiger Krankheitstypen das weite Gebiet der Infektionskrankheiten mit all ihren verwandten Krankheitsformen im wesentlichen ausgeschöpft sei. Unsere gut charakterisierten Infektionskrankheiten sind *ausgeprägte Typen*, und ich brauche nur an die Ruhr zu erinnern, um zu zeigen, *wie selten der Typus einer Erkrankung im Vergleich zu den unzähligen ähnlichen Krankheitsbildern ist*, die sich in unendlicher Reihe bis zum leichtesten Darmkatarrh hinziehen, und an die Grippe, die wenige Jahre nach dem Ablauf einer scharf ausgeprägten Pandemie in einer im Vergleich zum ursprünglichen Krankheitsbilde kaum noch erkennbaren Form eine alltägliche Erscheinung ist und unabgrenzbar in der großen Gruppe der Erkältungskrankheiten untertaucht. In nicht zu verkennender Weise vollzieht sich in unseren Tagen eine epidemologische Verschiebung der Diphtherie und des Scharlachs, und es ist ohne weitgehenden Schematismus kaum möglich, manche Erkrankung als Diphtherie, als Angina oder als einen diesen Formen verwandten Zustand anzusprechen. Ganz besonders tritt diese Mannigfaltigkeit in der Form leichter fieberhafter Gesundheitsstörungen auf, die zweifellos durch irgendeinen Infekt bedingt sein mögen, aber doch nicht ausgeprägt genug sind, um als besondere Krankheiten sich von anderen Zuständen abzuheben.

Durch ihre bakteriologische Einheit sind einige wenige, und zwar die ausgeprägtesten und daher im klinisch-pathologischen Bilde einheitlichen Krankheitsformen sicher umgrenzt worden, damit ist aber das Gebiet der krankhaften Zustände nicht erschöpft, im Gegenteil, die alltäglichen Erkrankungen, die als *Erkältungszustände* keine wissenschaftliche, aber eine große praktische Bedeutung haben, und die rasch vor-

übergehenden Störungen, die wir als *grippale Infekte* oder als *Enteritisformen* unserm Krankheitssystem in recht willkürlicher Weise einzugliedern versuchen, lassen sich bakteriologisch nicht abgrenzen und voneinander trennen. Auch sie entspringen dem Zusammenwirken individueller, örtlicher und zeitlicher Bedingtheiten, der ihnen zugrunde liegende Infekt spielt aber nicht die führende Rolle, und es bleibt immer unbefriedigend, diese leichten fieberhaften Erkrankungen nach dem vorliegenden bakteriellen Infekt dem Krankheitssystem einzupassen. Wir haben nicht einmal hinreichenden Grund zur Annahme, daß ein von außen eindringender Infekt hier maßgebende Bedeutung hat, und es ist wahrscheinlich, daß nicht allein Schwankungen in der Virulenz, sondern auch Änderungen in Form und Art der Bakterien in entscheidender Weise mitspielen. Für die epidemiologische Forschung ist es jedenfalls von Bedeutung, daß neben den typischen Infektionskrankheiten Krankheitsformen existieren, die weder in ihrer Erscheinung noch in ihrer bakteriologischen Bedingheit einheitlichen Charakter tragen und die nur zeitweise durch besondere Umstände aus ihrem kümmerlichen und bescheidenen Dasein zu beachtenswerter Geltung aufsteigen. In dem endemischen Gebiet des Typhus und der Malaria haben sie stets eine praktisch große Rolle gespielt, und daß es in Niederungen und Überschwemmungsgebieten auch heute noch ein Sumpf- und Schlammfieber gibt, wird seit 1926 von niemandem mehr bezweifelt. Sache der Wissenschaft wird es sein, diesen bisher wenig beachteten Problemen vorurteilsfrei nachzugehen.

Kehren wir nun zur Hannoverschen Krankheit zurück! Erscheint es gerechtfertigt, auch diese neue Krankheit der zur gleichen Zeit in Südbayern und Schlesien und in vielen anderen Bezirken aufgetretenen Seuche gleichzustellen? Ein Ereignis ist es, daß allen Mutmaßungen von vornherein eine andere Richtung gab und die allgemeine Aufmerksamkeit von solchen vergleichenden Betrachtungen allgemeiner Natur ablenkte und einem ganz anderen ursächlichen Zusammenhange zuwandte, es ist dies die *Verunreinigung der Trinkwasserleitung von Ricklingen.* Am 16. August war durch Versagen des Chlorierungsapparates eine Störung im Wasserwerk aufgetreten, die sich stellenweise durch einen widerlichen, an Carbol erinnernden Geschmack des Wassers bemerkbar machte, und da um dieselbe Zeit zahlreiche Erkrankungen an Gastro-Enteritis auftraten, und sich von Tag zu Tag mehrten, so lag es auf der Hand, alle Erscheinungen auf die einfachste Formel zu bringen: Der schlechte Wassergeschmack und die krankhaften Magen-Darmstörungen wurden auf die Verunreinigung des Trinkwassers bezogen und, ohne in eine Kritik einer solchen Auffassung einzutreten, wurde die Möglichkeit anderer ursächlicher Zusammenhänge von vornherein beiseite gesetzt.

Zweifellos liegt es unserer Zeitrichtung in epidemiologischen Fragen auch am nächsten, als Ursache der Hannoverschen Krankheit einen besonderen, mit den übrigen Verunreinigungen in die Wasserleitung geratenen Infektionserreger anzunehmen. Wenn auch keine tatsächlichen Anhaltspunkte für eine solche Annahme gewonnen werden konnten, so lassen sich die Massenerkrankungen auf diesem Wege zweifellos in einfachster Weise aus der Annahme eines solchen Zusammenhanges ableiten, und bis zu einer gewissen Grenze könnte die Entstehung der Wasserkrankheit damit erklärt werden. Aber diese Grenze ist, wie wir sehen werden, doch nur sehr eng gesteckt, und es wird notwendig sein, auf die Einzelheiten der Ereignisse näher einzugehen.

Zunächst erhebt sich die Frage, welcher Art sollen die angeschuldigten Infektionserreger gewesen sein? Zieht man Vergleiche mit anderen Enteritiserkrankungen, so könnte man Bacillen der Paratyphus- und der Enteritisgruppe vermuten. Nahrungsmittel, die durch Bacillen dieser Art infiziert sind, pflegen wenige Stunden nach Aufnahme des Giftes akute Magen-Darmstörungen auszulösen, und es wäre denkbar, als Ursache für die Gastro-Enteritisepidemie das durch solche Bacillen infizierte Wasser anzusprechen. Recht glaubhaft ist eine solche Annahme wohl niemandem erschienen. Denn die Erfahrung lehrt, daß diese den gewöhnlichen Darmbewohnern nahestehenden Bakterien im allgemeinen ziemlich harmlos sind, und daß Vergiftungen gewöhnlich erst dann zustande kommen, wenn die Bakterien in den infizierten Nahrungsmitteln gewachsen sind und Gifte erzeugt haben, die dann unmittelbar nach der Aufnahme ihre Wirkung entfalten können. Es ist aber kaum denkbar, daß mit den Bacillen auch Bakteriengifte in genügenden Mengen in die Leitung geraten sein sollen. Denn woher sollen sie gekommen sein, da die Bakterien unmöglich im Leitungswasser gewachsen sein und hier Gifte erzeugt haben können. Es ist schwierig, sich vorzustellen, daß Enteritisbacillen im Wassergewinnungsgelände krankmachende Gifte erzeugen, *die nur auf dem Umwege über die Wasserleitung Erkrankungen auslösen*, an Ort und Stelle aber wirkungslos bleiben. Denn zur Zeit der Überflutung des Geländes sind zahllose Menschen mit demselben Wasser in Berührung gekommen, und auch zur Zeit der Epidemie hat dasselbe Flußwasser, das durch ein undichtes Filter die Wasserleitung vergiftet haben soll, den in der Leine und ihren Badeanstalten badenden Menschen nicht geschadet, und auch als Gebrauchswasser in einer ohne Filterung versehenen Flußwasserleitung der Bevölkerung zugeführt, keinen schädlichen Einfluß erkennen lassen.

Auch die Auffassung, daß die Bakterien der Paratyphusgruppe in 2facher Weise als Erreger einer akuten Gastro-Enteritis und als Ursache einer Typhuserkrankung wirksam sein können, bringt statt einer Klärung nur noch größere Unwahrscheinlichkeiten. Die Entstehung einer Gastro-

Enteritis stellen wir uns als akute Wirkung eines lokal wirkenden Giftes vor, so daß die vom 15.—20. August aufgetretenen Erkrankungen als lokale Störungen gedeutet werden könnten. Auffallend ist es aber, daß auch die nach dem 20. August aufgetretenen Erkrankungen, als das Trinkwasser wieder einwandfrei war, diesen selben Typus der akuten Gastro-Enteritis zeigten, anstatt sich nach Ablauf dieser Inkubationszeit nach Art des Typhus als Allgemeinerkrankung zu entwickeln. Tatsächlich hat die Wasserkrankheit sich in gleicher Form über einen die Störung im Wasserwerk *um viele Tage überdauernden Zeitraum* hingezogen, und eine Erklärung durch Annahme einer Infektion der Wasserleitung durch Paratyphus- oder Enteritisbakterien scheint mir in befriedigender Weise nicht möglich zu sein. Auch lassen die neben den intestinalen Störungen vorhandenen Allgemeinerscheinungen und ihre Fortdauer über das akute Stadium hinaus daran denken, daß die Gastro-Enteritis vielleicht gar nicht das Primäre, sondern Teilerscheinung einer Allgemeinerkrankung war. Zudem sind die Ausleerungen zahlreicher Kranken bakteriologisch untersucht worden, ein positiver Befund konnte aber niemals erhoben werden. Überlegungen und Untersuchungen vereinigen sich also zu gemeinsamen berechtigten Zweifeln über einen solchen theoretisch gewiß einfach erscheinenden Zusammenhang.

Die meisten Vorgänge in der Natur erscheinen zunächst außerordentlich einfach, und auf einfachste Weise sucht man sie zu erklären und der Vorstellung zugänglich zu machen, mit der Zeit aber zeigt sich, daß die Zusammenhänge doch weit mannigfaltiger sind, als es zunächst scheinen mochte, und daß das, was wir als Ursache und Wirkung auf eine einfachste Formel zu bringen uns bemühen, viel komplizierter ineinandergreift. Die Hannoversche Krankheit trat zur Zeit der Störung der Trinkwasserversorgung als ein Ereignis allergrößter Bedeutung für die Beurteilung der schwebenden Fragen und der bald aufsteigenden Typhusepidemie in Erscheinung, und ein Hinweis auf ähnliche Ereignisse vermochte zunächst alle Bedenken gegen die Annahme einer Wasserinfektion als Ursache der Krankheit zum Schweigen zu bringen. Erst die Zergliederung der Erscheinungen und die Nachforschung nach Art, Zeit und Zahl der Erkrankungen brachten Zweifel und die allmählich wachsende Überzeugung, daß doch vielleicht andere epidemiologische Zusammenhänge die wichtigste Rolle spielen mögen.

Es ist zweifellos richtig, daß die Erkrankungen zur Zeit der Wasserverunreinigung zum ersten Male deutlich in Erscheinung traten, aber es liegen sichere Beobachtungen vor, daß *auch schon vorher* gleiche Erkrankrankungen aufgetreten sind, und es steht unzweifelhaft fest, daß die Hannoversche Krankheit *mit der Beseitigung der Störung im Wasserwerk am 20. August nicht aufhörte*, sondern in gleicher Weise im Ansteigen blieb und etwa am 24. und 25. August erst ihren Höhepunkt erreichte.

Aber auch jetzt folgte kein jäher Absturz, vielmehr traten bald hier, bald dort immer wieder neue Erkrankungen auf, und zwar auch in Familien und in Häusergruppen, die bisher völlig verschont geblieben waren. Um nur ein Beispiel zu nennen, so waren die Gesundheitsverhältnisse eines Stiftskrankenhauses am 29. August, als die Oberin das Stift verließ, um an einer kirchlichen Feier außerhalb Hannovers teilzunehmen, noch in bester Ordnung. Am 4. September kehrte sie zurück, und jetzt fand sie ihre Schwesternschaft in elender Verfassung vor. Zahlreiche Schwestern und auch andere Angestellte des Hauses waren während ihrer Abwesenheit krank geworden, und weitere Erkrankungen folgten in den nächsten Tagen. Solche Feststellungen, denen ähnliche aus anderen Stadtteilen an die Seite gestellt werden können, lassen keinen Zweifel darüber, daß die Epidemie sich über eine längere Zeit hingezogen hat, was auch durch statistische Erhebungen in einigen Anstalten bestätigt wird.

Neben solchen Feststellungen versprachen Auskünfte über die in den Schulen zeitlich genau aufgezeichneten *Schulversäumnisse der Schüler* einen gewissen Einblick in die Gesundheitsverhältnisse zu gewähren. Ein Überblick über die von den Schuldirektoren mitgeteilten Zahlen zeigte eine sehr deutliche Übereinstimmung in dem Befall der Schulen mit den zugehörigen Stadtbezirken, und überblickt man nun die Zeitperioden der Schülererkrankungen, so liegt auch in den Schulen der Höhe punkt in der zweiten Augusthälfte, aber schon vor dem 15. August zeigen die Schulen ganz ungewöhnlich große Lücken in ihrem Bestande, und ebenso verhält es sich noch im September, so daß die Krankheitsperiode in den Schulen nicht auf die 2. Augusthälfte beschränkt ist, sondern schon in der ersten Augusthälfte sich bemerkbar macht, in der zweiten Hälfte des August ihren Höhepunkt erreicht und dann erst im September sehr langsam abflaut.

Um aber möglichste Sicherheit in der Beurteilung dieser Fragen zu gewinnen, wurde ein *Rundschreiben an alle Ärzte* der Stadt und der nächsten Umgebung gerichtet mit der Bitte um nähere Angaben über die von ihnen behandelten Magen-Darmerkrankungen in den Monaten Juli, August und September. Die von ihnen ans ärztliche Büro abgegebenen Krankenkarten wurden wieder herausgesucht und den Ärzten mit besonderen Zählblättern wieder zugestellt, mit der Bitte, sie zu überprüfen und zu ergänzen. Wenn auch einige Mängel, besonders in der unsicheren Abgrenzung gegen Magen-Darmerkrankungen anderer Ätiologie nicht ausreichend behoben werden konnten, so wurde doch ein Zahlenmaterial gewonnen, das statistisch verwertet werden kann. Diese Zahlen zeigen von Anfang August an zunächst eine ganz unwesentliche. aber immerhin erkennbare Zunahme. Der erste deutliche Anstieg erfolgt am 16. August, der sich am 20. verstärkt. Aber erst in den Tagen vom 24.—26. erreicht

die Kurve ihre höchste Höhe, um dann langsam wieder abzufallen, bis Anfang September aber immer noch auf beträchtlicher Höhe zu verharren, in den nächsten 14 Tagen aber stärker abzusinken und Ende September wieder in die normale Lage zurückzufallen. Wesentlich für die Beurteilung dieser Zahlen ist, daß nur diejenigen Enteritisfälle statistisch erfaßt wurden, die in ärztlicher Behandlung waren, die übergroße Mehrheit der Erkrankten, die überhaupt keinen Arzt aufsuchten, fehlen in der Statistik, und es ist nicht nur möglich, sondern auch wahrscheinlich, daß sie nicht gleichmäßig die statistischen Zahlen überlagern, so daß die wirkliche Krankheitskurve möglicherweise ein verändertes Aussehen gewinnen kann.

So kommt in der Statistik kaum zum Ausdruck, daß die Erkrankungen sich bereits am 15. und 16. August sehr stark häuften. Es war noch die ruhige Zeit vor dem Sturm, erst in den nächsten Tagen kamen die Klagen über den schlechten Geschmack des Wassers, die Bevölkerung wurde aufmerksam, und in gleicher Weise über die Störung im Wasserwerk beunruhigt wie über die immer zahlreicher auftauchenden Erkrankungen, fanden sie leichter den Weg zum Arzt. Dazu kamen die Erörterungen in den Tageszeitungen, die wesentlich dazu beitrugen, daß den Erkrankungen mehr Beachtung geschenkt wurde und daß daher auch ärztliche Hilfe öfter in Anspruch genommen wurde. So ist es zu verstehen, daß die Massenerkrankungen erst im letzten Drittel des August statistisch zum Ausdruck kommen, während die Epidemie schon vorher lange in vollem Gange war.

Die statistischen Zahlen vertragen keine strenge Ausdeutung, aber sie halten doch etwas von den flüchtigen Ereignissen fest, die im August über Hannover hinweggegangen sind und die, in ihrer Bedeutung kaum zum Bewußtsein gekommen, schon durch die aufsteigende Typhusepidemie wieder verdrängt wurden. Die Statistik gibt uns sicheren Aufschluß darüber, daß hier *keine Schädigung von wenigen Tagen vorgelegen haben kann*, sondern daß Ursachen tätig waren, die schon vor Mitte August am Werke waren, im letzten Drittel des Monats ihre höchste Wirkung entfalteten und im September sich erschöpften. Dabei muß immer wieder berücksichtigt werden, daß die Statistik sich auf ein Material von außerordentlich unbestimmtem Charakter aufbaut. Aus insgesamt etwa 100000 Krankenkarten des Ärztebüros sind 11000 Karten mit der Diagnose Magen-Darmkatarrh herausgezogen und der weiteren Prüfung unterzogen worden. Nach Abzug der auch in epidemiefreien Zeiten auftretenden Erkrankungen, die sich nach den Zählkarten vor und nach der Epidemie berechnen lassen, bleiben etwa 6—7000 Erkrankungen übrig, die der Epidemie angehören. Ziemlich sicher darf man annehmen, daß *die überwiegende Mehrzahl der um Mitte August den Arzt aufsuchenden Wasserkranken hierin enthalten sind*, im September wurden diese harm-

6*

losen Störungen aber von der inzwischen einsetzenden Typhusepidemie vollkommen überlagert, so daß die ärztliche Einstellung zu den Erkrankungen sich änderte. Manche Störungen, die früher vielleicht zur Wasserkrankheit gerechnet wären, ließen jetzt den Typhusverdacht aufkommen und wurden daher nicht unter der Bezeichnung der Magen-Darmkrankheit geführt. Bei über 500 im September den Krankenhäusern überwiesenen Kranken bestätigte sich der Typhusverdacht nicht, und andererseits zeigte sich, daß bei 242 Kranken, die nach den Zählkarten der Statistik als Magen- und Darmerkrankung geführt wurden, diese ersten Erscheinungen, die sie zum Arzt geführt hatten, bereits Äußerungen des Typhus waren. Jedenfalls darf man wohl annehmen, daß *die Wasserkrankheit sich im August viel sicherer in der Statistik wiederspiegelt* als in den folgenden Wochen, und über das Ende dieser eigentümlichen Krankheit lassen sich statistisch ebensowenig sichere Anhaltspunkte gewinnen als über die ersten Anfänge.

Besondere Beachtung verdienen die Beziehungen der Hannoverschen Krankheit zum nachfolgenden Typhus. Ein Vergleich der durch die ärztliche Statistik gewonnenen Zählblätter über Magen-Darmerkrankungen mit den Typhus-Zählblättern ergibt, daß sich 102 mal nach der Magen-Darmerkrankung ein Typhus entwickelt hat. Da die Zahl der statistisch erfaßten Magen-Darmkranken etwa 7000 beträgt, sind nach dieser Statistik etwa 1,5% von ihnen typhuskrank geworden. Hierzu kommt nun die große Zahl der Typhuskranken, die ebenfalls wasserkrank waren, aber wegen dieser Störung keinen Arzt aufgesucht haben und daher von der Statistik nicht erfaßt wurden. Ihre Zahl übersteigt schätzungsweise 300 nicht, da wir aber weder ihre genaue Zahl noch auch die Gesamtzahl aller Wasserkranken kennen, ist es nicht möglich, mit einiger Zuverlässigkeit anzugeben, in welchem Hundertsatz die Wasserkranken typhuskrank geworden sind. Wahrscheinlich wird aber die aus dem statistischen Material errechnete Zahl von 1,5% nicht überholt, so daß angenommen werden kann, daß von den nach allgemeiner Schätzung etwa 30000 Wasserkranken höchstens 400—450 typhuskrank geworden sind. Da die Typhusmorbidität im ganzen nur 0,5% beträgt, würde die Morbidität unter den Wasserkranken also auf etwa das 3fache gestiegen sein.

Die Zeit, in der sich der Typhus nach der Magen-Darmerkrankung entwickelte, *läßt jede Gesetzmäßigkeit vermissen.* In den 102 Fällen der Statistik trat der Typhus in 28 Fällen schon in der ersten Woche nach Beginn der Magen-Darmerkrankung auf, und hier können wiederum Zweifel entstehen, ob wenigstens nicht in einem Teil dieser Fälle die Magen-Darmerkrankung als beginnender Typhus zu deuten war. Im übrigen folgte der Typhus in 22 Fällen in der 2.—3. Woche, in 17 Fällen in der 3.—4. Woche und in 35 Fällen später als 4 Wochen. Auch die anamnestischen Angaben über die Zwischenzeit zwischen beiden Er-

krankungen lauten nicht einheitlich. Manchmal ist völlige Genesung nach der Wasserkrankheit eingetreten, Übelkeit und allgemeine Schlaffheit sind verschwunden, die gewohnte Arbeitsfähigkeit ist bereits wiedergekehrt, da stellten sich von neuem Unlust zur Arbeit, Kopfschmerz und Schlaflosigkeit ein, und mit ansteigendem Fieber beginnt der Typhus. Ein anderer ist im August wasserkrank, bleibt der Arbeit nur einen Tag fern, leidet noch etwas an Übelkeit und Abgeschlagenheit, wird dann aber wieder völlig gesund und bleibt wochenlang gesund. Ende September wird er geimpft und im Anschluß an die 3. Impfung erkrankt er am 27. September an Typhus. Nicht ganz selten geben die Kranken aber an, daß sie die Wasserkrankheit zwar überstanden haben, die Arbeitsfähigkeit sei aber nicht wiedergekommen, Schwäche oder Übelkeit oder Neigung zu Schwindel sei bestehen geblieben, manchmal sei es besser geworden, dann wieder schlechter, schließlich sei der elende Zustand immer schlimmer geworden, und bei der Krankenhausaufnahme zeigte sich dann bereits das voll entwickelte Bild des Typhus. Oder die Wasserkrankheit zwang den Kranken gar nicht zur Unterbrechung der Arbeit, von Tag zu Tag besserte sich schon die Übelkeit und der Magendruck, dann stellte sich aber zunehmende Mattigkeit und Schwindel ein, so daß der Kranke des Abends frühzeitig das Bett aufsuchte, und bald erfolgte dann die Krankenhaus-Überführung. Endlich müssen noch solche Erkrankungen erwähnt werden, die sich unmittelbar zum Typhus entwickelten, ohne daß das Ende des einen Zustandes vom Beginn der neuen Erkrankung sich mit einiger Sicherheit zu erkennen gab, und manchmal konnte auch der Verdacht nicht behoben werden, daß die erste Erkrankung bereits ein Typhus war, sich aber erst später als Rezidiv entschleierte. Jedenfalls fehlte jede Gesetzmäßigkeit in der zeitlichen Folge beider Erkrankungen, und auch unter Berücksichtigung der dehnbaren Inkubationszeit des Typhus ist es nicht möglich, einen Zusammenhang in dem Sinne zu konstruieren, daß die erte Krankheit gleichsam auslösend auf die zweite gewirkt habe. Auch im Verlauf des Typhus nach überstandener Magen-Darmerkrankung zeigten sich keine Besonderheiten. Weder in der Schwere der Erkrankung noch in besonderen Störungen etwa von seiten des Darmes machte sich ein Einfluß der kurz zuvor abgelaufenen Magen-Darmerkrankung geltend und bei letalem Ausgang hob sich der Sektionsbefund nicht aus dem gewohnten Bilde heraus. Das gilt besonders für die bei dieser Epidemie so stark hervortretende Kolitis mit ungewöhnlich starker und weit verbreiteter Follikelschwellung. Sie zeigte sich nicht etwa vorzugsweise bei vorausgegangener Magen-Darmerkrankung, sondern ziemlich gleichmäßig bei dem gesamten Material und ist als *eine epidemiologische Besonderheit der ganzen Epidemie* zu deuten.

Die Hannoversche Krankheit tauchte zuerst in den Stadtbezirken auf, aus denen auch die Klagen über den schlechten Geschmack des

Wassers kamen und ihre örtliche Verbreitung fällt daher in das ganze Gebiet der Ricklinger Wasserversorgung. *Aber sie fällt darüber hinaus.* Es steht sicher fest, daß viele Leute erkrankt sind, die nicht vom Ricklinger Wasserwerk versorgt wurden und die überhaupt kein Wasser getrunken haben. Will man allerdings den Wirkungsbereich des Ricklinger Werkes weiter ziehen und den Kreis über die Wassertrinker hinaus auf alle Leute ausdehnen, die mit Ricklinger Wasser in irgendeine Berührung gekommen sind, so müssen viele Einwände verstummen. Denn auch wer kein Wasser trinkt, wäscht sich mit Wasser und spült den Mund und trinkt aus Gläsern und Tassen, die mit Wasser gespült sind und selbst die Säuglinge erhalten ihre Flaschen, die mit Ricklinger Wasser gereinigt und im Wasser gekühlt sind. Auf die Schwierigkeit, bei solchen Gedankengängen *die Gefährlichkeit des Trinkwassers mit der Harmlosigkeit des Gebrauchswassers in Einklang zu bringen*, habe ich schon hingewiesen. Auf diese Weise kommen wir den Dingen schwerlich näher, und deshalb werden wir auch hier wieder auf das statistische Material zurückgreifen.

Erhebungen an Ort und Stelle haben ergeben, daß die Krankheit in Linden und in den angrenzenden Bezirken der Neustadt und Altstadt am stärksten und in manchen Betrieben in ungeheurem Umfange aufgetreten ist. Befallen waren aber auch die benachbarten Bezirke und weit hinein in die Bereiche der Wasserwerke von Elze und Grasdorf sind Erkrankungen in großer Zahl vorgekommen. Ohne hier auf die Schwierigkeiten einzugehen, die der Beurteilung der Wasserversorgung einer von 3 Wasserwerken mit offenen Verbindungsröhren versorgten Stadt entgegenstehen, will ich nur darauf hinweisen, daß man versucht hat, die außerhalb des Umkreises der Ricklinger Wasserversorgung aufgetretenen Typhuserkrankungen durch Annahme von Kontaktinfektionen der einheitlichen Epidemie einzugliedern, die Wasserkrankheit geht aber noch weit über diese Grenze hinaus und entsteht überhaupt nicht durch Kontakt! Sollten hier nicht doch andere epidemiologische Bedingtheiten wirksam sein? Greifen wir also wiederum zu den Zahlen des statistischen Materials, das gewiß keinen Anspruch auf absolute Zuverlässigkeit macht, aber immerhin die Hauptmasse der schweren Erkrankungen umfaßt, und auch keine wesentlichen Abweichungen von den durch persönliche Nachfrage und Erhebungen gewonnenen Schätzungen der Gesamtepidemie ergibt. Diese statistischen Zahlen sind recht bemerkenswert. Die örtliche Verteilung stimmt im großen und ganzen zwar mit der Verbreitung der Typhusepidemie überein, doch sind ausgesprochene Abweichungen vorhanden, die Beachtung verdienen. So erscheint besonders in der Südstadt, die vom Typhus trotz der Nähe der Ricklinger Wasserrohre verschont gebliebene Maschseite und überhaupt *das ganze der Leineniederung benachbarte Gebiet* stark von der Wasserkrankheit befallen, und ebenso auffällig ist es, daß *Limmer*, trotz seiner

wesentlich geringeren Typhusmorbidität von der Wasserkrankheit auffallend stark befallen ist und keine begünstigte Sonderstellung mehr einnimmt, sondern sich dem gesamten Gebiet der Leineniederung von Herrenhausen und Leinhausen jenseits der Leine über Linden hinaus bis nach Ricklingen einpaßt, und selbst Waldhausen und Döhren, die vom Typhus verschont blieben, sind von der Wasserkrankheit befallen.

Damit gewinnt die Hannoversche Krankheit *Beziehungen zu der zwischen Hannover und Linden sich hinziehenden Leineniederung und zu dem Hochwasser*, das im Juli in ungewöhnlichem Maße dieses ganze Gebiet überschwemmte. Nach dem Witterungsbericht des Preußischen Meterologischen Instituts ist infolge der weitverbreiteten, ungewöhnlich starken und sich immer wieder erneuernden Regenfälle der Juni 1926 zu einem Monat unheilvoller Hochfluten geworden. Die Hochwasser der Oder und Elbe gehören zu den größten Sommer-Hochwassern dieser Ströme in neuerer Zeit. Und dies gilt ebenso für das gleichzeitig auch im Donaugebiet aufgetretene Hochwasser. Und mehr noch als die bloße Höhe des Hochwassers ist seine Dauer bemerkenswert. Die hohen Wasserstände hatten eine ganz ungewöhnliche Dauer. In der ersten Hälfte des Juli griff die Hochwassererscheinung auch auf die Weser, Aller, Oker und Leine über und Mitte Juli bildete die ganze Leineniederung ein großes Überschwemmungsgebiet.

Von den Stadtteilen Hannovers ist die Neustadt ganz im alten Überschwemmungsgebiet gelegen, durch das die Leine mit mehreren Armen und Kanälen hindurchzieht. Diesen früheren Wasserläufen folgend, dringt noch heute bei jedem Hochwasser das Wasser in viele Keller ein, und im Sommer 1926 stieg es um Meterhöhe. Betrachtet man das gesamte Gebiet der Stadt Hannover nach seiner Geländeformation und nach seiner Lage zur Leineniederung, so erkennt man ohne weiteres, daß es gerade dieses ganze *Überschwemmungsgebiet ist, das mit seinen angrenzenden Stadtgebieten von der Wasserkrankheit befallen war*. Zwischen Döhren und Ricklingen dringt das Hochwasser gegen die Stadt an, staut sich in den von der Neustadt bebauten, von Leine und Ihme eingeschlossenen und von mehreren Wasserarmen durchschnittenen muldenförmigen Gebiet zwischen Hannover und Linden, um jenseits zwischen dem Großen Garten von Herrenhausen auf der einen und Linden-Nord und Limmer auf der anderen Seite wieder Raum zu gewinnen. Nicht das in diesem Gebiete liegende Ricklinger Wasserwerk, sondern *dieses ganze Hochwassergebiet selbst* kann man als Ausgangspunkt der Hannoverschen Krankheit auffassen. Alle angrenzenden Stadtgebiete einschließlich der von Grasdorfer Wasser versorgten Gebiete der Südstadt sind stark befallen und mit der direkten Entfernung von diesem langgestreckten Gebiet nehmen auch die Erkrankungen allmählich ab.

Bei dieser Auffassung ist es nicht nötig, aus den Abweichungen der örtlichen Verteilung der Enteritisepidemie von der des Typhus eine unterschiedliche Lagerung der Ursachen anzunehmen, vielmehr lassen sich auch bei einheitlicher Ursache diese Unterschiede aus der Eigenart beider Krankheiten ohne Schwierigkeiten ableiten. Der Typhus entsteht immer, wo er auch auftritt, aus einer Summe von Bedingtheiten, Immunität und Empfänglichkeit, Wohndichte und Wohnungsart und viele andere individuelle Umstände haben einen bestimmenden Einfluß auf die Gestaltung der Epidemie, so daß die Unterschiede im Befall der Alt- und Neu-Stadt, von Linden-Mitte und Nord, von Masch-Seite und der nördlichen Südstadt hier ihre Wurzeln haben werden. Die große Gruppe des Schlamm- und Sumpffiebers, des gastrischen Fiebers früherer Zeiten und der Enteritisepidemie von heute, der auch die Hannoversche Krankheit eingereiht werden muß, ist dagegen frei von solchen individuellen Bedingtheiten. Wo diese Seuchen günstige Entwicklungsbedingungen finden, verbreiten sie sich gleichmäßig in der befallenen Bevölkerung, und deshalb erscheint es natürlich, daß die Wasserkrankheit und der Typhus, denselben epidemiologischen Bedingtheiten entsprungen, durch ihre Eigenart und die besonderen Beziehungen ihrer Infekte zur Bevölkerung nicht allein zeitlich, sondern auch örtlich in ihrer epidemischen Verbreitung merklich auseinanderfallen.

Diese Gedanken über die Hannoversche Krankheit können keinen Anspruch auf Abgeschlossenheit und durch Beobachtungen und Untersuchungen genügend sicher begründete Gültigkeit machen. Sie mögen aber zeigen, wie weit wir von einer Erkenntnis epidemiologischer Ereignisse noch entfernt sind, und wie wir die Aussicht selbst versperren, wenn wir uns begnügen, die Ereignisse aus der angenommenen bakteriellen Ursache einfach abzuleiten, anstatt *die Epidemien selbst in ihre Einzelheiten aufzulösen, ihre Erscheinungen zu erforschen und damit versuchen, zu den Ursachen vorzudringen.* Über die Entstehung der Wasserkrankheit sind wir auch heute nicht genügend unterrichtet, wir können sie aber einreihen in eine Gruppe ähnlicher Epidemien, die in ihrem klinischen Bilde der Hannoverschen Krankheit verwandt sind und ursächlich sich aus denselben Bedingungen entwickelt haben. Gewisse Verschiebungen im klinischen Bilde und Abweichungen im Verlauf der Epidemien können diese Auffassung bei der Mannigfaltigkeit der die Epidemiologie gestaltenden Vorgänge nicht stören. Sowohl in Unter-Bayern wie in Schlesien ist das Sumpffieber zeitlich etwas früher aufgetreten und hat nicht in so kurzer Zeit eine so überwältigende Form angenommen. Aber auch das Hochwasser ist dort früher eingetreten wie in der Leineniederung und nirgends ist eine Großstadt wie Hannover der Seuche zugänglich gewesen. Auch der Typhus ist anderswo ausgeblieben; aber auch dafür besondere Ursachen anzunehmen, ist wohl eine Selbstver-

ständlichkeit, und daß hierfür die Annahme einer infizierten Wasserleitung nicht notwendige Bedingung ist, zeigt das Beispiel von Halberstadt, wo die Hannoversche Katastrophe sich Anfang September im kleinen Maßstab abgespielt hat. Die Ursache der Hannoverschen Wasserkrankheit und des Sumpffiebers ist uns heute noch verschlossen und auch die epidemiologischen Beziehungen zum Typhus sind nicht durchsichtig. Es mag sein, daß vereinzelte Spirochätenbefunde[1] die parasitäre Ursache aufdecken werden, und sicherlich würde dies einen wesentlichen Schritt vorwärts bedeuten, aber auch damit wird die Klärung nicht erreicht sein. Jeder neue Schritt ins unerforschte Gebiet eröffnet neue Gesichtspunkte und stellt uns neue Fragen. Auch eine Spirochäte wird das epidemiologische Problem nicht lösen. Der Erreger des Sumpffiebers sitzt endemisch in Südbayern, in Schlesien und in den norddeutschen Niederungen schon seit 100 Jahren, damit sind aber die Epidemien von 1826 und 1891 und ihre Beziehungen zum gastrischen Fieber und dem norddeutschen Küstenfieber von 1826 und ihr plötzliches Ansteigen zu neuer Blüte noch nicht erklärt.

Epidemiologische Forschung geht über bakteriologische Methodik hinaus. Erklärungsmöglichkeiten können über Lücken unerforschter Zusammenhänge hinwegführen, sie müssen aber fallen, wenn sie in Widerspruch mit epidemiologischen Tatsachen geraten, und auch die einfachste Theorie enthebt uns nicht der *Notwendigkeit, Epidemien in allen ihren Einzelheiten zu untersuchen und in ihren Erscheinungen zu beobachten.* Erst hierdurch gewinnen vergleichende Betrachtungen Bedeutung, und nur der Vergleich mit ähnlichen, durch Untersuchungen aufgeklärten Vorgängen kann als Wegweiser für die Auffassung epidemiologischer Zusammenhänge dienen.

[1] *Prausnitz* und *Lubinski*, Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 44.

(Aus der II. Medizinischen Klinik der Charité.)

Die vegetativ Stigmatisierten.

Von

G. von Bergmann.

Mit 4 Textabbildungen.

Die Vagotonie von *Eppinger* und *Hess* — als *klinische* Studie bezeichnet — versuchte den physiologisch und namentlich pharmakologisch durchgeführten Antagonismus Vagus-Sympathicus der Klinik fruchtbar zu machen. Die Schwierigkeit einer genauen Definition des Begriffes: „nervöse Krankheit eines inneren Organs" erinnert die Autoren „an den Ausspruch, daß dort, wo der Begriff fehlt, sich zur rechten Zeit ein Wort einstellt". Sie wollen analog der Analyse organischer Erkrankungen des cerebrospinalen Nervensystems, auch bei den visceralen Nerven anatomisch und physiologisch denken und gehen im Gegensatz zum „animalen Nervensystem" vom „vegetativen Nervensystem" aus.

Die Etappen sind bekannt, die durchlaufen wurden, seit der Aufstellung jener geistvollen anregenden Vagotonielehre bis zu „der allgemeinen und speziellen Pathologie der Person", in der *Friedrich Kraus* sein Werk im Nachwort bezeichnet, als die Klärung dessen, was vegetativ und was animalisch in der Person ist. Dieser Festband zeigt sein Antlitz und darum sehen wir seine Schüler bemüht, seine Prägung des „vegetativen Systems" weiter auf Tatsachenbefunde zu stützen. Versucht *S. G. Zondek* dort, wo das Animalische vom Vegetativen in der Funktion geschieden scheint, am Muskel, den Nachweis zu führen, daß ohne oxydativen und fermentativen Stoffwechsel das vegetative Betriebsstück des Muskels sich in der Funktion des Tonus äußert, während in der Zuckung die animalische Funktion rein hervortritt, so zeigt *Dresel* mit *Sternheimer*, daß im Antagonismus Lecithin-Cholesterin der prägnante Modellversuch gegeben ist, der uns biologischen Grundproblemen, wie sie *Kraus* mit *Zondek* gefaßt haben, einen weiteren Schritt näher bringt. Zum Antagonismus vegetativer Nerven fügten diese den der Elektrolyte, der Hormon-Gifte hinzu, und die physiko-chemische Kolloidstruktur wird uns zum tiefst Erfaßbaren, was biologischer Forschung zugänglich ist und die Tiefenperson im Sinne von *Kraus* bestimmt.

Wer wie ich sich vom Meister trennte, als die Scheidung vegetativ und animalisch noch auf Grund der Nervenversorgung nur durchführbar

schien, dem mag es schwer fallen, in der noch untrennbaren Verschmelzung des vegetativen und animalischen „Betriebsstückes", wie es etwa den Organparenchymen eigen ist, ein dualistisches Prinzip zu erkennen, das ja ganz andersartig wäre wie jene Scheidung nach sympathischer und parasympathischer Innervation. Sicher ist der Nerv phylogenetisch und ontogenetisch das Hinzugekommene, und in den primären Anlagen müßte, wenn man scheiden will, die dualistische Besonderheit gesucht werden. Wir meinen, daß die *klinische* Erfassung der Gegenwart sich noch bescheiden muß, so sehr sie die Aufgabe hat, Brücken zu bauen zwischen biologischen Urphänomenen einerseits und den *klinischen* Problemen der Konstitutionspathologie auf der anderen Seite.

Nur als Beitrag zur Konstitutionslehre, soweit sie am Krankenbett heute schon erfaßbar ist, mag das angesehen werden, was ich unter Mitwirkung von *Goldner* zu bringen vermag als reales Fundament, zu dem ich den Oberbau nur in leichter Konstruktion hier aufführen möchte.

Unter jenen Etappen der Vagotonielehre ist mir lebendig die Überprüfung am eigenen ausgedehnten Krankenmateriale, die mir schon 1912 zeigte „daß weit häufiger Individuen gefunden werden, die sowohl auf Sympathikus- wie auf Vagusmittel stärker reagieren als in der Norm, während Fälle von annähernd reiner Vagotonie oder Sympathikotonie weit seltener sind, ja im strengen Sinn des Wortes kaum vorkommen — „der Kliniker also sieht kaum je reine Formen, sieht die Mischformen unendlich häufig". „Aufgabe nicht nur der Neurologie, sondern gerade der inneren Medizin wird es sein, durch ausgedehnte Untersuchungen am Krankenbett das Verständnis der Neurosen im weitesten Wortsinne (namentlich auch der Organneurosen) zu vertiefen." [1912]. Beachteten wir schon damals — zur Kritik gezwungen auf Grund klinischer Feststellungen am Kranken, die Ausführung jener berühmten kleinen Monographie, so hat auch *Eppinger* von Anfang an die Schwierigkeiten in seiner Konstruktion nicht verkannt, vielleicht am deutlichsten kamen sie ihm beim *Morbus Basedow* zum Bewußtsein, „schon die *kardinalen* Symptome weisen auf Erregungen *beider* visceraler Nervensysteme hin" — „auch unter den *Nebensymptomen* ist gleichfalls eine einheitliche Deutung unmöglich, so daß angenommen werden muß, daß beim selben Individuum sich autonome (parasympathische) mit sympathischen Reizzuständen kombinieren" (*Eppinger* und *Hess*). Dennoch kommen die Autoren dazu, eine Trennung von vagotonischen und sympathischen Basedowfällen vorzuschlagen. Weder hat sich wohl dieser Vorschlag klinisch berücksichtigen lassen, noch die Feststellung, daß psychische Störungen und Erregungen dann gering sind, wenn sich vorwiegend Reizerscheinungen bald des einen, bald des anderen Systems zeigten, während sie oft zu notieren seien, wenn sympathische und parasympathische Störungen nebeneinander bestanden. Auch *Eppinger* und *Hess*

ist bei ihrer „Vagotonie“ aufgefallen, daß die Symptome große Ähnlichkeit zeigen mit vielen Erscheinungen, die sich bei der Thyreotoxikose finden. Sie raten in jedem Falle von fraglicher Forme fruste des Basedow, auch auf die Möglichkeit Rücksicht zu nehmen, daß es sich um Vagotonie handelt und meinen, daß eine Reihe von sogenannten unvollständig entwickelten Basedows sich in Wirklichkeit nur als vagotonische Neurosen erweisen, ja beim Kropfherzen soll nach *Eppinger* und *Hess* das Dispositionelle der Vagotonie so in den Vordergrund gerückt sein, daß es sich oft wohl nur um eine Kombination von Kropf und Vagotonie handeln dürfte.

Es war mehr als billige Kritik, die nach 18 Jahren höchst unangebracht schiene, auch mehr als Resignation sondern Feststellung, die vom Krankenbett ausging, als ich 1913 vorschlug, nur die „Stigmata des vegetativen Nervensystems“ zu erheben und *von einer Gruppe von Menschen zu sprechen, die sich im vegetativen Nervensystem stigmatisiert zeigen.* Man könnte heute geneigt sein, in unserer alten Prägung der „*vegetativ Stigmatisierten*“ den Ausdruck dafür zu finden, daß es sich weniger um das Nervensystem handelt, wie um ein abweichendes Verhalten der Erfolgsorgane, ist es uns doch jetzt nicht mehr unverständlich, wenn die Peripherie im Erfolgsorgan maßgebend ist für einen Reaktionstypus, und doch wird gerade kein Schüler von *Kraus* vergessen, welche Rolle andererseits die vegetativen Zentren spielen.

Erinnert sei auch an die Basedow-Hypothese von *H. Zondek*, der das Verhalten der Peripherie sogar als ursächliches Moment ansieht, das erst sekundär die Schilddrüse erkranken läßt.

Es ist hier nicht der Ort, die Theorie des Morbus Basedow zu entwickeln; uns scheint es wie *Kraus* zu eng, die *Krankheit* nur als Hyperthyreose zu erfassen. Die Ähnlichkeit vieler „vegetativ Stigmatisierten“ mit den Basedowoiden oder den Formes frustes des Morbus Basedow, die *Eppinger* bei seinen Vagotonikern nicht entgangen ist, von ihm aber, wie ich oben zeigte, ganz anders gedeutet wurde, ist unverkennbar. Je weiter man den Begriff der vegetativ Stigmatisierten faßt, umso mehr mag man zugeben, daß nur *eine Gruppe* dieser Individuen, eine mehr oder weniger entfernte Ähnlichkeit zum Morbus Basedowi bietet. Ich kann mich nicht entschließen, Menschen, die praktisch gesprochen völlig gesund, arbeitsfähig und frei von Beschwerden sind, unter die Begriffskategorie einer Krankheit einzureihen, und so scheint mir *klinisch das Bedürfnis vorzuliegen, diese gesunden Individuen von den Basedowoiden abzugrenzen.* Auch *Eppinger* und *Hess* haben das empfunden, wenn sie die „vagotonische *Disposition*“ von der „*krankhaft* gesteigerten“ Vagotonie zu scheiden versuchten. Sind wir im Gebiete der Konstitution gesunder Menschen, so sollten wir auch das Wort der vegetativen „Neurose“ vermeiden, und auch die Vorstellung einer „thyreoiden“ Konsti-

tutionsgruppe gesunder Menschen, wie etwa *Jul. Bauer* vorschlägt, liegt mir nicht ganz, als zu hormonal und monoglandulär gesehen, so sehr ich mich sonst ihm anschließe, der so früh die klinischen Einwände gegen das Schema der Vagotonie erhob. Seine Schilderung aber steht unseren Beobachtungen so nahe, daß wir ganz offenbar die gleiche Menschengruppe meinen: „Diese Menschen sind meist groß und gracil, mager, nervös, und reizbar, haben eine warme, feuchte und oft reichlich pigmentierte Haut, neigen zu Schweißen, Tachykardie und Diarrhöen, fiebern leicht bei geringen Anlässen, haben große glänzende Augen mit weiten Lidspalten und häufig während eines angeregten Gespräches über den oberen Cornealrand ruckweise sich retrahierende Oberlider.“ (*Jul. Bauer.*)

Faßt man den Rahmen der vegetativ Stigmatisierten weit und elastisch, zumal die pharmakologische Differenzierung als strenges Kriterium zum großen Teil versagte, so mag das Bedürfnis bestehen, jener Gruppe der vegetativ Stigmatisierten, die Anklänge zum Basedow haben, noch eine Sonderbezeichnung zu geben. Mein Mitarbeiter *W. Jaensch* hat das mit seinem sogenannten B.-Typ getan. Ich kann diese Abgrenzung aber schon deshalb mir nicht zu eigen machen, weil er mir in der Gliederung seiner Biotypenlehre hypothetische Konstruktionen errichtet hat, die mehr Problematik enthalten, als es mir für einen am Krankenbett verwendbaren Konstitutionstypus erwünscht scheint.

W. Jaensch stellte dem B.-Typ den T.-Typ gegenüber, eine Bezeichnung, mit der die Beziehung zur Tetanie gekennzeichnet ist. Wohl ist es auch hier gelegentlich schon durch den Aspect möglich, eine Erkennung am Krankenbett vorzunehmen, tiefliegende Augen, eine gewisse Starrheit und Verkniffenheit des Ausdruckes, das sogenannte Uffenheimersche Tetaniegesicht, auch elektrische Prüfungen geben Abweichungen von der Norm, ähnlich wie bei der Tetanie selbst. Auch diese wird ähnlich wie der Basedow ja nicht verstanden, wenn man sie lediglich als hormonale Erkrankung auffaßt, als Hypofunktion der Epithelkörper, und es ist möglich, durch Überventilation latente Tetaniebereitschaften aufzudecken, womit u. a. *Mandowski* an meiner Klinik beschäftigt ist. Sicher läßt sich auch von diesen T.-Typen ein abweichendes Verhalten bei „psychologischen“ Experimenten herausarbeiten, wie *W. Jaensch* es versucht hat, und sie weichen oft gerade bei den Versuchen auf eidetische Anlagen prinzipiell vom B.-Typus ab. Dennoch möchte ich gerade in diesem Zusammenhang betonen, daß ich *auf eine Gliederung anderer Typen vegetativ Stigmatisierter hier zunächst verzichte*, denn wie unübersehbar Vieles gehörte nicht zum vegetativen System, wenn man es in dem Sinne faßt wie *Kraus* und *S. G. Zondek*: Es würden sämtliche manifesten und latenten monoglandulären und pluriglandulären Störungen

einzubeziehen sein, alle Störungen wohl auch im Säurebasengleichgewicht die Störungen des Wasserhaushaltes wie die Störungen des Mineralstoffwechsels. So sei hingewiesen auf *S. G. Zondeks* Vortrag, der für viele Fälle von Ödem ganz verschiedener Ätiologie die gemeinsame Störung des vegetativen Betriebsstückes annimmt und in der Tonusfunktion nicht nur der glatten Muskelfaser ein gemeinsames Verhalten einer vegetativen Störung erkennt. Diese wenigen Hinweise mögen genügen, um für klinisches Denken es verständlich zu machen, daß *je weiter wir den Begriff der vegetativ Stigmatisierten fassen, er um so mehr für das, was wir hier erörtern möchten, zerfließt,* so etwa auch, wenn




Abb. 1. Bi., 26 Jahre.


Abb. 2. Frl. Ro., 19 Jahre.

H. Strauß vorschlägt, das Wort der Vagotonie durch das der vegetativen Neurodysergie zu ersetzen. Ich meine zunächst mit der Prägung der vegetativ Stigmatisierten nicht alle Menschen, die irgend wie und irgend wo im vegetativen System Besonderheiten zeigen, seien es konstitutionelle oder erworbene Abweichungen von der Norm, sondern fasse den vegetativ Stigmatisierten quasi im engeren Sinne als denjenigen auf der, wenn auch oft nur in sehr geringem Grade, Zeichen, Stigmata besitzt die an Symptome, Verhaltungsweisen erinnern, die uns beim Voll-Basedow als krasse, krankhafte Erscheinungen geläufig sind. Ebenso wenig wie heute der Basedow uns schlechthin als Neurose erscheint, wie es ursprünglich geschah, ebensowenig sehen wir heute im abweichen-

den Verhalten des vegetativen Nervensystems die Hauptsache für das Verhalten jener Konstitutionsgruppe, für die ich vorläufig im eigentlichen Sinne den Ausdruck der vegetativen Stigmatisierten beibehalte. Es mag sich nur um graduelle Unterschiede handeln, jedenfalls ist aber das, was wir mit der Krankheitsdiagnose Basedowoid oder Forme fruste des Morbus Basedow bezeichnen, schon weit mehr als jene vegetative Stigmatisierung. Es *handelt sich um die klinische Schulung, die geringsten Grade zu erkennen,* dann wird auch ohne problematische pharmakologische Prüfungen deut-



Abb. 3. Frl. M., 21 Jahre.



Abb. 4. Me., 29 Jahre.

Abb. 1—4: Vegetativ Stigmatisierte ohne Grundumsatzsteigerung mit positiver Reid-Huntscher Reaktion.

lich, ein wie großer Teil, praktisch genommen, gesunder Menschen Zeichen bietet, die uns veranlassen sollen, diese Gruppe zu unterscheiden. Die 4 vorstehenden Photographien können dieses Erkennen nur schwach illustrieren, jedenfalls wird sie niemand irgendwie für typische Basedowpatienten halten, sie sollen zeigen, auf wie geringe Grade wir uns einzustellen haben, um Verhaltungsweisen zu erkennen, die bei der Erklärung vieler sich entwickelnder Störungen mir eine ganz große Bedeutung zu haben scheinen.

Es ist zunächst einmal zu erheben ganz analog etwa wie bei der Diagnostik eines Vollbasedow die Feststellung einer leichten Protrusio

bulbi, eines Glanzauges, eines Blähhalses oder einer etwas großen Thyreoidea, das leichtere Schwitzen, namentlich an Händen und Füßen, der Dermographismus, die labilere Körpertemperatur, die Tachykardiedisposition und vieles andere mehr, nicht zuletzt das Affektverhalten mit der leichteren Labilität der Stimmung. Nur das alles in so geringem Maße, daß es der üblichen ärztlichen Schulung, die nur deutliche stärkere Zeichen für ein basedowoides Verhalten gelten läßt, entgeht, ja im Sinne einer Krankheitsdiagnose auch gar nicht gewertet werden darf. *Hat man sich aber an jenes Wahrnehmen gewöhnt, gerade unter der Vorstellung, daß hier eine Menschengruppe zunächst gesunder Individuen existiert, bei der nicht die Beschwerde das diagnostisch Führende ist, so wird die ungeheure Häufigkeit dieser einen Art vegetativer Stigmatisierung erkannt.* Sie stellt aber nicht unbedingt *Erbanlage* im Sinne der Konstitution zum Morbus Basedow dar. Wie wir Basedowfälle kennen, bei denen früher nichts nachweisbar war, so sehen wir in der Gravidität, ja während der Menstruation, in der Menarche, im hochfebrilen Zustande und besonders häufig bei beginnender Tuberkulose die vegetative Stigmatisierung, auch manchesmal erst auftretend als *eine erworbene Eigenart.* Ich meine also, wenn ich von einer *Konstitutionsgruppe* spreche, nicht unbedingt eine Erbkonstitution, obwohl diese sicher eine erhebliche Rolle spielt, sondern glaube, auf Grund klinischer Erfahrung aussagen zu dürfen, daß die gesamte Körperverfassung (also auch die sogenannte Kondition) im Verlauf ganz verschiedenen physiologischen und pathologischen Geschehens sich erst in der Richtung der vegetativen Stigmatisierung entwickeln kann. Auch bin ich mir des fließenden Überganges zwischen Norm und Krankheit bewußt und der fast äußerlichen Abgrenzung des Begriffes „eines Gesunden, der vegetativ stigmatisiert ist“.

Wer einen vielleicht nur scheinbar exakteren Einteilungsmodus braucht, der richte sich nach den Grundumsatzwerten. Wir finden beim *nur* vegetativ Stigmatisierten keine erhöhten Ruhenüchternwerte, während sie beim Basedowoiden mindestens die Neigung zu hohen Normalwerten und zur Überschreitung dieser Grenze zeigen. Gewiß mag einem Kritiker das alles nicht entscheidend sein, und fragt er mich, wie ich eine sehr ausgesprochene vegetative Stigmatisierung dieser Gruppe von einem leichten basedowoiden Patienten scheide, so bleibe ich die Antwort schuldig, denn in der Tat ist dieser Übergang ein durchaus fließender. Die Verfassungsgruppe jener vegetativ Stigmatisierten ist mir übrigens klinisch weniger wichtig in ihrem Übergang bis zum Vollbasedow, hat aber, wie ich meine, große Bedeutung als dispositionelles Moment im Sinne von anderen Krankheitsbereitschaften: Wer disharmonisch ist in seiner vegetativen Steuerung, (nicht nur der neuralen) besitzt diese Neigung zu Funktionsstörungen in Organsystemen, in ihr liegt Disposition zu Dyskinesien der Gallenwege, nicht anders wie zu

Dysmenorrhöe. In ihm liegt Disposition zu dyskinetischer Dickdarmfunktion nicht anders wie zur Ulcusbereitschaft, dabei ist beim Basedow das Ulcus selten, bei den vegetativ Stigmatisierten häufig — eine Schwierigkeit liegt hier fraglos vor. Wer in jenen Betriebsstörungen von Organsystemen den Anfang sieht in fließendem Übergang, selbst bis zu irreversiblen anatomischen Lokalkrankheiten, die eben nur scheinbar als „Organkrankheit" imponieren, für den ist in *diesem Sinne* die „Organneurose" eine Selbstverständlichkeit. Obwohl sowohl das Wort Organ wie das Wort Neurose mir viel zu abgegrenzt enge Begriffe scheinen: Seine vegetative Disharmonie äußert sich an einem Organ oder Organsystem besondersartig. Das kann liegen primär an einem abweichenden Organverhalten (die vegetativen Nerven sind ja nur ein phyologenetisch spät hinzugekommener Teil), das kann liegen an zentralem Verhalten, vermittelt von den vegetativen Zentren durch die Nerven zum Organ hin, das kann vor allem auch liegen am humoralen Verhalten, bei dem uns zur Zeit noch am ehesten die Abweichung der Drüsenformel erfaßbar ist, diese abhängig von den Hormondrüsen selbst als den Erfolgsorganen der *hormonalen Fabrikation*, weiter abhängig von den Zentren, die auch das Hormonale neural steuern: Man denke an eine Encephalitis, die eine Thyreotoxikose auslöst, an eine Thyreoditis, die sie hervorbringt, an ein Affekterlebnis, zu dem sie gelegentlich untrennbar gehört oder an eine Allgemeininfektion, wie etwa die Tuberkulose, in der sich deutliche Basedowzeichen entwickeln können. Was ich meine, wenn ich für die Praxis vom „Abbau der Organneurosen" spreche, ist *ganz etwas anderes:* nur die *Tatsache* daß der Arzt mit der Diagnose „Organneurose" aussagt, daß er ein organisches Pathos nicht gefunden hat und dabei dies so oft übersieht. Gestörte Funktionsabläufe, an Organsystemen oder Organen erfaßbar, sind Selbstverständlichkeit, aber auch sie mit dem Worte „reine Organ-Neurose" viel zu eng erfaßt. Uns mag das vegetative Nervensystem Vermittler sein, sein veränderter „Tonus" oder seine veränderte „Reizbarkeit", seine anders geartete„ Ansprechbarkeit" oder seine „Disharmonie" wird uns am Nervenapparat selbst kaum zugänglich, äußert es sich doch fast nur am Erfolgsorgan und dieses kann primär in einem anderen Reizzustand oder Reizbarkeitszustand sich befinden.

Wenn im folgenden gerade unsere Untersuchungen mit *Goldner* das Hormonale dennoch in den Vordergrund rücken, so sei nicht vergessen, daß auch hier nur eine Teilerkenntnis angebahnt ist. Wir möchten nicht so verstanden werden, daß jene Gruppe von vegetativ Stigmatisierten, die dem Morbus Basedow verwandt sind, für mich also die „*vegetativ Stigmatisierten im engeren Sinne*", nichts anderes wären als eine Gruppe von Hyperthyreotikern, denn nochmals sei es gesagt, wir werden weder den Basedow noch jene Stigmatisierten verstehen im Gesamtzustand veränderter Funktion, wenn wir an nichts weiter denken

als an die Schilddrüse oder gar das Thyreotoxin. Ich glaube, das Verständnis für jene Menschengruppe hängt so eng mit dem Verständnis für den Morbus Basedow selbst zusammen, daß alles was zur Aufhellung jener Krankheit dient, auch die Klärung für einen vegetativ Stigmatierten bedeutet, und das allein zeigt wohl schon am deutlichsten, daß für unser Problem mit der Vagotonie und Sympathikotonie auch in irgendeiner Kombinationsform uns hierfür nicht gedient sein kann. Zeigt ein Schilddrüsenpräparat in der Erhöhung der Letalitätsdosis für die weiße Maus gegen Acetonitril so deutliche Unterschiede von einem anderen, daß der Pharmakologe diese subtile biologische Reaktion nach *Reid-Hunt* geradezu zur quantitativen Auswertung von Schilddrüsenpräparaten verwenden kann, wie *Straub* es tut, so sehen wir darin einen ungewöhnlich fein abstimmbaren Test. Gibt es keinen Fall von Vollbasedow, dessen Blut, an die Maus verfüttert, nicht eine positive Reid Huntsche Reaktion gäbe, gerade wie Thyroxin selbst und wirksame Schilddrüsenpräparate, so ist eine Basis gewonnen, auf der wir, wie *Salomon* an meiner Frankfurter Klinik zuerst gefunden hat, auch für diese Gruppe der vegetativ Stigmatisierten weiterkommen. Die folgenden Untersuchungen werden die Berechtigung der Analogie zwischen dem Basedow und jenen vegetativ Stigmatisierten durch diese biologische Probe erweisen.

Aus ihr geht auch eine praktisch therapeutische Konsequenz hervor, die sich uns bereits bewährte. Es hat mein Assistent *Kugelmann* schon vor Jahresfrist darauf hingewiesen, daß ganz kleine Joddosen, wir verwenden noch viel geringere wie *Neisser*, auch bei jenen vegetativ Stigmatisierten günstig wirken können, die Beschwerden haben, nicht nur im Sinne von basedowoiden Symptomen, sondern auch sogenannte Organneurosen wie Magenbeschwerden, Tenesmen der Gallenblase und andere gestörte Abläufe in Erfolgsorganen können günstig beeinflußt werden. Hiermit sei nicht das Problem aufgeworfen, wann man Jod geben darf und wie weit Jod auch schaden kann, sondern der therapeutische Nutzeffekt ist mir hier nur ein weiteres Kriterium, die Analogie zwischen einem voll ausgedehnten Krankheitsbilde und so leichten Funktionsstörungen, ja Anlagen zu Betriebsstörungen zu erweisen, daß wir von der manifesten Krankheit bis zur krankheitsbereiten Konstitutionsgruppe nur fließende Übergänge sehen, auf demselben Boden erwachsen. Mißverständnisse wären vielleicht ausgeschaltet, wenn wir jener Gruppe einen Namen geben würden, wie es etwa von *Julius Bauer* geschehen ist, ich unterlasse es bewußt, weil wir hoffen, das Wesen sowohl der Konstitutionsgruppe wie des Vollbasedow bald noch anders erfassen und damit definieren zu können. Das Verhalten bei der Reid Huntschen Reaktion, wie es in den beiden folgenden Mitteilungen entwickelt werden soll, ist uns nur ein erster Schritt auf diesem Wege.

Eines sei aber vorweg nehmend schon hier betont: *es gelang bei einer Konstitutionsgruppe, also bei Menschen, die praktisch als gesund anzusehen*

sind, und die wir klinisch schon lange erfaßt hatten in bewußter Abweichung von der Vagotonielehre, eine humorale Abweichung festzustellen, die R. Salomon durch die Anwendung der Reid-Huntschen Reaktion zuerst an einem kleineren Material nachwies und die inzwischen auf breiter Basis durch Goldner sich an unserer Klinik bestätigt hat. Dieser biologische Test ist mehr als eine diagnostische Sicherung gegenüber einem Erfassen, das sich bisher auf klinische Symptome einschließlich charakterlicher Veränderungen stützte, denn sie weist auf ein hormonales Verhalten hin, das zum Wesen jener Konstitutionsgruppe gehört, sie definiert also nicht nur eine Konstitution, sondern sie macht sie uns besser verständlich. Im Vergleich zu jenen klassischen Versuchen von *F. Kraus*, die in einer Funktionsprüfung die Konstitution erkennen wollte im Sinne „der Ermüdung als Maß der Konstitution" und den Vergleich zu jenen Konstitutionsgliederungen, die im somatischen Habitus, in den Messungen, in der Physiognomik und in den Beziehungen zwischen Körperbau und Charakter (*Kretschmer*) Wege sehen, dem Konstitutionsproblem näher zu kommen, scheint mir hier vielleicht zum erstenmal der Weg gegeben, körperliche Zeichen (Stigmata), wie charakterliche Eigenarten, auf ein humorales Verhalten zurückzuführen. Jene Konstitutionsgruppe „der vegetativ Stigmatisierten" im engeren Sinne, wie sie von uns definiert wurde, zeigt bei Anwendung eines so feinen Tests, wie die Reid-Huntsche Reaktion sie darstellt, jene Analogie zum Morbus Basedow, die klinisch recht verschieden gedeutet, schon lange aufgefallen ist und die doch eben deshalb nicht Krankheit ist, weil ihre ungeheure Verbreitung Individuen zu eigen ist, die nicht nur frei von Beschwerden sind und sich gesund fühlen, sondern nach allen wissenschaftlichen, wie ärztlichen Kriterien Gesunde sind. Aber die Konstitutionsgruppe enthält Krankheitsbereitschaft, und in dieser Disposition zu verschiedenen oben angedeuteten Krankheitsbereitschaften liegt ihr Interesse auch für die Konstitutionspathologie und die Klinik einer ganzen Reihe sog. Einzelerkrankungen. *Die Möglichkeit bei einer Konstitutionsgruppe ein humoral abweichendes Verhalten zu erkennen, ist die zentrale Feststellung unseres Problems.*

Literatur.

Bauer, Julius, Innere Sekretion. Berlin: Julius Springer 1927. — *v. Bergmann*, Handbuch der innern Medizin. Bd. V, 2. — *v. Bergmann* und *Goldner*, Zeitschr. f. klin. Med. **108**, H. 6. — *Dresel* und *Sternheimer*, Zeitschr. f. klin. Med. **107**, H. 6 u. **108**. — *Eppinger* und *Hess*, Vagotonie. — *Goldner*, Zeitschr. f. klin. Med. **108**. — *Jaensch, W.*, Grundzüge einer Physiologie und Klinik der psychophysiologischen Person. Berlin: Julius Springer 1926. — *Kraus, F.*, Ermüdung als Maß der Konstitution. Bibliotheca medica D 1, H. 3. Cassel: Fisher 1897. — *Kraus, F.*, Allgemeine und spezielle Pathologie der Person. (Allgemeiner Teil.) I. Bd.; Besonderer Teil I: Tiefenperson. Thieme 1919, 1926. — *Kugelmann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1927, H. 17. — *Reid-Hunt*, siehe *Goldner*, Zeitschr. f. klin. Med. **108**. — *Salomon*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **154**, H. 2/4. — *Zondek, H.*, Klin. Wochenschr. 1927, H. 17, S. 794. — *Zondek, S. G.*, Klin. Wochenschr. 1928, H. 5, S. 193.

(Aus der II. Medizinischen Klinik der Charité.)

Die vegetativ Stigmatisierten und die Reaktion nach Reid-Hunt.

Von
G. von Bergmann und **M. Goldner.**

Mit 5 Textabbildungen.

Je mehr die medizinische Wissenschaft sich bei der Erforschung der voll ausgeprägten Krankheitsbilder um die Erfassung der noch latenten, beginnenden oder drohenden Erkrankungen bemüht, desto mehr wendet sie sich ebenso wie den Symptomen des sichtlich Kranken den Stigmata des anscheinend Gesunden (Krankheitsbereiten) zu. Denn es gilt jetzt, nachdem die Individualität der Krankheit umrissen ist, ihre Beziehung zur Person des Erkrankenden aufzudecken.

Die vegetativ Stigmatisierten gehören in zweifacher Hinsicht in solchen Betrachtungskreis. Denn, insofern es sich bei ihnen um Menschen handelt, „deren Stigmata, gesteigert gedacht, Symptome der Basedowschen Krankheit sein könnten", ist zu prüfen, ob sie nicht überhaupt den Kreis der zum Morbus Basedowi konstitutionell Disponierten darstellen, die derart schon kenntlich sind, noch ehe sie — oder auch nur ein Teil von ihnen — durch ein „zufälliges" auslösendes Moment tatsächlich erkranken. Andererseits aber bedeutet die vegetative Stigmatisation bzw. die vegetative Disharmonie an sich schon eine allgemeine vermehrte Krankheitsbereitschaft. Und gerade dieser zweite Gesichtspunkt scheint uns, wie *v. Bergmann* bereits oben ausgeführt, für den Arzt besonders bedeutungsvoll.

So ist auch die objektive Erfassung dieser Menschengruppe nicht nur eine konstitutionsphysiologische Aufgabe, sondern von wesentlicher Bedeutung für ärztliches Denken und Handeln. Sowohl die Diagnose als auch die Therapie und ganz besonders die in diesem Bereich so wichtige Prophylaxe könnten von hieraus geführt werden.

In der Reid-Huntschen Acetonitrilreaktion steht eine tierexperimentelle Laboratoriumsmethode zur Verfügung, mit der es gelingt durch eine spezifische die Giftresistenz erhöhende Wirkung Schilddrüsenstoffe nachzuweisen. In den letzten Jahren hat diese Methode besondere Bedeutung dadurch gewonnen, daß sie in der ausführlichen

Prüfung von *Haffner* und *Komijama* im Straubschen Institut sich als die brauchbarste Standardisierungsmethode für Schilddrüsenpräparate erwies. Durch *Reid-Hunt* und später *Ghedini* war nachgewiesen worden, daß in dieser Reaktion auch das Blut von Basedowikern sich wie Schilddrüsenstoffe verhalte. Es schien damit der Nachweis von vermehrtem kreisenden Thyroxin in solchem Blute erbracht. Doch, da der innere Vorgang der Reaktion in den meisten Teilen noch ungeklärt ist, ist diese Frage noch offen. Und es bleibt unentschieden, ob die durch Basedowblut hervorgerufene positive Reaktion eine Wirkung vermehrter oder veränderter Schilddrüsenstoffe oder eines „Basedowgiftes" ist. Jedoch kann dieses Problem bei unserer Betrachtung zunächst außer acht bleiben, da hierbei von wesentlicher Bedeutung nur die Spezifität der Reaktion ist, die unter gewissen Einschränkungen als zuverlässig angesehen werden kann.

Es war ein fruchtbarer Gedanke, als *R. Salomon*, ausgehend von der *v. Bergmann*schen Anschauung über die vegetativ Stigmatisierten, in unserer Klinik sich die Frage stellte, ob auch das Blut dieser quasi Gesunden diese Reaktion gäbe. In seiner Dissertation „Greift die Acetonitrilreaktion in ihrer Bedeutung für die Konstitutionsforschung über den Morbus Basedowi hinaus?" (Arch. f. klin. Med. **154**, Heft 2/4) hat er als Ergebnis seiner Untersuchung beigebracht, daß unter 9 von ihm geprüften Fällen 7 positiv und 2 negativ reagierten.

Bei der Bedeutung einer solchen Erfassungsmöglichkeit war es nötig, diese Untersuchungen an einem großen Material nach den verschiedensten Seiten hin fortzuführen. Zugleich erforderte die in ihrem inneren Vorgang noch wenig geklärte Reaktion eingehende methodische Untersuchungen, die zur Vereinfachung der Versuchsanordnung führten.

Im folgenden wird zunächst über die klinischen Untersuchungen berichtet werden, während die methodischen Versuche im Zusammenhang mit einer Diskussion über die Einzelheiten der Reaktion in einem späteren Abschnitt mitgeteilt werden sollen. Darum genüge hier auch nur eine kurze Darstellung des Prinzips des Vorganges und der von uns gebrauchten Versuchsanordnung.

Die Reid-Huntsche Reaktion.

Das Prinzip der von *Reid-Hunt* 1906 beschriebenen Reaktion ist, daß durch Vorbehandlung mit Schilddrüsensubstanz oder Basedowblut weiße Mäuse gegen die Vergiftung mit Acetonitril relativ giftfest werden.

Das an sich ungiftige CH_3CN wird im Organismus unter Methylabspaltung zu der giftigen Blausäure abgebaut. Diese wiederum soll durch Rhodanbildung entgiftet werden. Demnach muß also die Stärke der Vergiftung abhängen von der stationären Konzentration der im Stoffwechsel entstehenden und verschwindenden HCN. Eine Veränderung

der allgemeinen Stoffwechselvorgänge zieht somit eine Veränderung in der Empfindlichkeit gegen Acetonitril nach sich, während die Toxizität der Blausäure selbst dadurch unberührt bleibt. Bei der weißen Maus drückt sich diese durch Schilddrüsenstoffe hervorgerufene veränderte Giftempfindlichkeit in einer Resistenzerhöhung aus, die durch gleichzeitige Verlangsamung des Abbaues und Beschleunigung der Ausscheidung von ungespaltenem, also noch ungiftigem CH_3CN zustande kommen soll. Die Reaktion wird also durch Feststellung der in dem betreffenden Falle nötigen Letalitätsdosis des Giftes vorgenommen.

Versuchsanordnung.

Die bereits von *Salomon* und von *Haffner* und *Komijama* mitgeteilten allgemeinen Vorsichtsmaßregeln, die für eine Brauchbarkeit der Reaktion überhaupt grundlegend sind, wurden naturgemäß sorgfältig beachtet. Es kamen nur Tiere, möglichst männlichen Geschlechts, zur Verwendung, die, aus derselben Handelsquelle stammend, schon mindestens 3 Wochen bei gleichmäßiger Ernährung — Hafer und Wasser — im Laboratorium gehalten waren und etwa 20 g wogen, auch möglichst gleich groß waren.

Dagegen konnten wir auf Grund unserer unten anzuführenden Versuche von der Verfütterung von Citratblut durch die Schlundsonde (*Salomon*) abgehen. Wir gaben statt dessen Serum und spritzten es subcutan unter das Rückenfell. Dadurch erreichten wir gleichmäßigere und übersichtlichere Resorptionsverhältnisse und zuverlässigere Ergebnisse. Zudem konnte die Vorbehandlungszeit auf diese Weise bei täglicher Verabreichung von $^1/_2$ ccm Serum auf 3 Tage herabgesetzt werden. Die beschränkte Menge des zur Verfügung stehenden Serums erlaubte meist nur 4 oder 5 Tiere in einen Versuch zu nehmen. 24 Stunden nach der letzten Seruminjektion wurden sie mit steigenden Giftdosen vergiftet, derart, daß ein Tier die gleichzeitig an unvorbehandelten Kontrolltieren ermittelte normale Letalitätsdosis erhielt und die anderen diese um 25, 50, 100% erhöht. Das Gift wurde so titriert, daß 1 ccm physiologische NaCl-Lösung die auf 1 g Körpergewicht der Maus errechnete Dosis enthielt. Das Gift wurde ebenfalls subcutan injiziert. Da die Vergiftungserscheinungen (Asphyxie, Somnolenz, Konvulsionen) oft viele Stunden anhalten, ehe sie zum Tode oder zur langsamen Erholung führen, wurde das Versuchsergebnis stets erst 24 Stunden nach der Vergiftung am Überleben oder Tode der Tiere abgelesen.

Ausfall der Reid-Huntschen Reaktion bei 193 Fällen.

Um das Wesentliche unserer mit dieser Modifizierung der Reaktion erreichten Befunde zusammenzufassen, sei es vorangestellt.

Wir haben insgesamt 193 Fälle teils einmal, teils in Dauerbeobachtung untersucht. Es befanden sich unter ihnen 23 Fälle von echtem Morbus Basedowi und 30 Fälle von klinisch Gesunden ohne jedes Zeichen vegetativer Stigmatisierung. Während sämtliche Fälle von Basedow scher Krankheit eine positive Reaktion ergaben, verhielt sich das Blut der „Normalen“ stets negativ. Damit ist also eine nahezu scharfe Abgrenzung nach dem „Gesunden“ hin möglich. *Von den 124 vegetativ Stigmatisierten ergaben 71% eine positive Reaktion.* Ein kleiner Tei

von ihnen verhält sich auch bei dieser Probe noch wie die Gesunden (Tab. 1). Die beiden letzten Rubriken (Phthisen und Urämiker) sollen erst unten besprochen werden.

Tabelle 1. *Zusammenstellung.*

	Anzahl der untersuchten Fälle	Reid-Hunt'sche Reaktion	
		positiv	negativ
Morb. Basedow.	23	23	0
Vegetat. Stigmat.	124	91	33
Klin. Gesunde	30	0	30
Phthisen mit veget. Stigm.	9	6	3
Urämie	7	7	0

Betrachtet man den quantitativen Ausfall der positiven Reaktion beim Morbus Basedowi und bei den vegetativ Stigmatisierten, soweit aus der wenig dichten Stufung unserer CH_3CN - Konzentrationen solche feineren Ablesungen entnommen werden können, so ergibt sich folgender Unterschied: Bei den vegetativ Stigmatisierten reicht die Resistenzerhöhung im Mittel bei 49 Fällen bis zu 50% und im Maximum bei 14 Fällen bis 100%. Die Verteilung der einzelnen Fälle innerhalb dieser Breite wird durch Abb. 1 gekennzeichnet, auf der aus obigem Grunde allerdings nur 3 Punkte festliegen. Auf einer solchen Kurve liegen auch die 23 Fälle vom Morbus Basedowi, und der Unterschied ist nur darin gegeben, daß diese Kurve nach rechts zu den höheren Graden der Resistenzerhöhung verschoben ist. In Abb. 2 sind diese Verhältnisse noch einmal auch zu dem Befunde bei Normalen in Vergleich gesetzt. Dementsprechend scheint auch eine gewisse direkte Beziehung

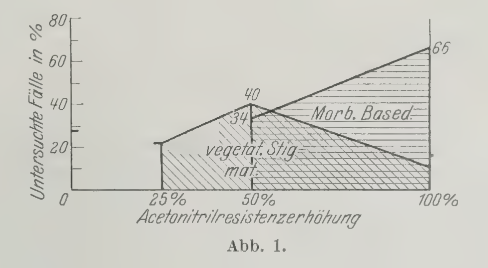


Abb. 1.

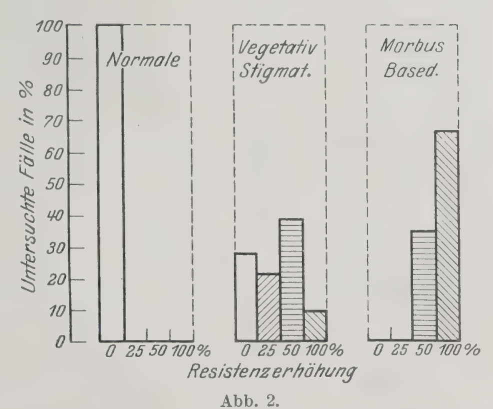


Abb. 2.

Abb. 1 u. 2. Graphische Darstellung der bewirkten Resistenzerhöhung von Basedowblut und Blut von vegetativ Stigmatisierten in Prozent ausgedrückt und verglichen.

zwischen der Höhe der bewirkten Giftresistenz und Schwere der Stigmatisation bzw. Erkrankung zu bestehen. Es ist aber auffällig, daß durchaus nicht ein entsprechendes Verhältnis zwischen den Grundumsatzwerten und der Resistenzerhöhung vorhanden ist. Das ergibt sich schon, wenn wir vorwegnehmen, *daß wir als vegetativ stigmatisiert überhaupt nur die Personen in unsere Versuchsreihe aufnahmen, die keine erhöhten Ruhenüchternwerte zeigten;* das wird aber noch deutlicher an der Gegenüberstellung der Befunde bei einigen Fällen von Morbus Basedowi (Tab. 2).

Tabelle 2.
Vergleich von Grundumsatzerhöhung und Resistenzsteigerung bei 5 Basedow-Patienten.

	Be. %	Schu. %	Schn. %	Gr. %	P. %
Grundumsatzerhöhung . .	+ 19	+ 52	+ 38	+ 65	+ 13
CH_3CN-Resistenzsteigerung	+50	+ 25	+ 100	+ 100	+ 100

Es soll aber auch eine Zusammenstellung, die durch mehrmonatige Dauerbeobachtung eines Patienten gewonnen ist, hier mitgeteilt werden, in der beide Bestimmungen stets parallel gingen und ein deutliches Bild der fortschreitenden Besserung des Zustandes bieten. Es handelt sich um einen 39jährigen Polizeibeamten, der mit den Erscheinungen schwerster Basedowscher Krankheit zur Aufnahme gekommen war. Es bestand die Merseburger Trias, Tachykardie und Arhythmie, starker Tremor, Schweiße und Kochersches Blutbild. Die Grundumsatzwerte betrugen bei der Aufnahme + 120%. Trotz Bettruhe, Jodmedikation und Röntgenbestrahlung verschlechterte sich der Zustand merklich schnell. Es wurden dann Radiumbestrahlungen der Schilddrüse vorgenommen, wodurch es zu einer auffallenden Besserung kam, und durch eine anschließende 6wöchige Höhenliegekur erholte sich der Patient derart, daß er jetzt wieder vollauf seinen Dienst versehen kann und bis auf die Herzerscheinungen sämtliche Symptome fast völlig verloren hat. Die letzte Untersuchung fand 8 Monate nach der Krankenhausaufnahme statt. Jetzt beträgt die Grundumsatzsteigerung + 24%, die Acetonitrilresistenzerhöhung ist auf 25% herabgegangen.

Tabelle 3.
Verlauf von Grundumsatzerhöhung und CH_3CN-Resistenzsteigerung bei einem Fall von echtem Morbus Basedowi.

	Tag der Untersuchung						
	15.VI.27 %	3. VII. %	12. VII. %	23. VII. %	6. VIII. %	22. IX. %	7.III.28 %
Grundumsatzerhöhung . . .	+ 120	—	+ 117	98	—	+ 68	+ 24
CH_3CN-Resistenzsteigerung .	> 100	200	200	100	50	—	25

Die Vorsicht, nur Personen mit normalem Grundumsatz in den eigentlichen Versuch zu nehmen, wurde aus dem Grunde angewandt, weil wir das Übergreifen des Versuchsmaterials in den Bereich der ausgesprochenen thyreotoxischen Störungen wie ihren fließenden Übergang zum Morbus Basedowi gerade hier vermeiden wollten, wo es sich darum handelt, das Verhalten von klinisch Gesunden als konstitutionell basedowisch-stigmatisiert zu prüfen. Wir möchten aber hier betonen, daß wir uns sehr wohl denken können, daß es noch gesunde thyreotisch Stigmatisierte gibt mit gelegentlicher Stoffwechselsteigerung, aber ohne jede klinische Krankheitserscheinung. (Es soll jedoch mit der hier vorgenommenen Abgrenzung nichts über die sonstige Wichtigkeit der Grundumsatzbestimmung in der Untersuchung von Gesunden und Kranken ausgesagt werden.)

Die Konstanz der Reid-Huntschen Reaktion ist sowohl bei den vegetativ Stigmatisierten als auch beim Morbus Basedowi eine außerordentlich große, wobei natürlich die auch sonst in dem Zustand des Untersuchten eingetretenen und auch andersartig bemerkbaren Veränderungen in Betracht gezogen werden müssen. So halten wir es für recht wahrscheinlich, daß es unter den vegetativ Stigmatisierten Menschen gibt, die unter gewissen Umständen einmal eine positive und dann wieder eine negative Reaktion ergeben. Dies eben als Ausdruck der leichten Empfindlichkeit ihres vegetativen Systems oder in diesem Falle besser ihres hormonalen Systems, da die Probe ja im wesentlichen eine hormonale zu sein scheint. Dennoch beobachteten wir, wie schon oben erwähnt, einige Patienten bezüglich ihrer Reaktionswerte über Wochen und Monate und erhielten so ein Bild der Konstanz. Hierbei entstanden die Kurven 3—5. Diese erweisen einmal die Zuverlässigkeit der Methode an den häufig angestellten Proben und zugleich auch ihre große Empfindlichkeit. So drückt sich auf Kurve 3 die Menstruation durch eine merkliche Resistenzerhöhung aus, und so zeigen Kurve 4 und 5 durch ihren, wenn auch langsamen, Abfall einen gewissen Erfolg der in diesem Falle eingeschlagenen Behandlung mit kleinen Joddosen (*Neisser*).

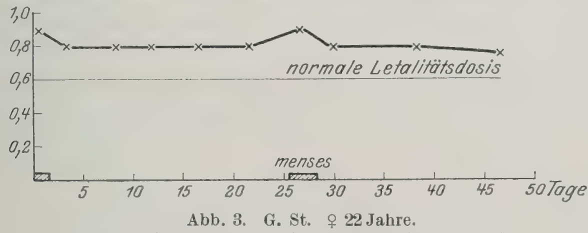


Abb. 3. G. St. ♀ 22 Jahre.
Vegetativ Stigmatisierte mit normalem Grundumsatz.

Die Abb. 3 stammt von einem 22jährigen Mädchen aus gesunder Familie mit typischen Zeichen vegetativer Stigmatisation. Sie war

von klein auf leicht schreckhaft, zu Weinen und Lachen leicht geneigt, dabei aber immer verschlossen, ängstlich, litt viel unter Schweißausbrüchen und Zittern. Sie war von asthenischem Körperbau, hatte große, glänzende Augen, dabei keinen Exophtalmus, Blähhals aber keine Struma, und starken Dermographismus. Temperatur und Grundumsatzwerte waren normal. In unsere Beobachtung kam sie wegen Magenbeschwerden, die sich in Nüchternschmerz, Sodbrennen und Aufstoßen äußerten. Sie war wegen ähnlicher Beschwerden bereits zweimal laparotomiert worden, einmal wegen Appendicitis und 1 Jahr später wegen angeblicher Narbenverwachsung. Jetzt konnte ein typisches Ulcus duodeni festgestellt werden. Während der internistischen Behandlung, die guten Erfolg hatte, nahmen wir die einzelnen Versuche vor, aus denen hervorgeht, daß die Acetonitrilreaktion als Zeichen ihrer Konstitution stets positiv blieb und bereits dort, wo eine besondere hormonale Verschiebung im Organismus einzutreten pflegt, wie in der Menstruation, eine weitere Steigerung zeigt.

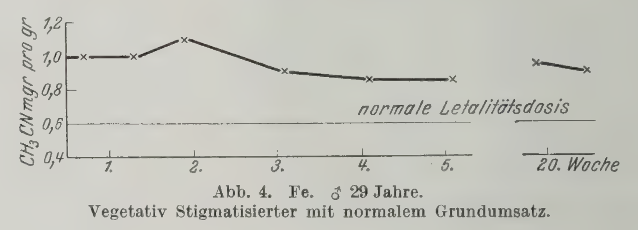


Abb. 4. Fe. ♂ 29 Jahre.
Vegetativ Stigmatisierter mit normalem Grundumsatz.

Ähnlich ist die Krankengeschichte, die zu Abb. 4 gehört. Hier handelt es sich um einen 29jährigen Mann, dessen Vater einen Morbus Basedow gehabt hatte. Er selbst war seit seiner Kindheit nervös und leicht erregbar. Frühzeitig begann er an Magenbeschwerden zu leiden, die auch eintraten, wenn er sich sehr aufgeregt hatte oder in ein anderes Milieu kam. Wir sahen ihn erstmalig, als er mit einem perforierten Ulcus ventr. eingeliefert wurde. Nach der chirurgischen Behandlung machte er eine Kur in unserer Klinik durch, wobei auch die Acetonitrilkurve aufgenommen wurde. Er zeigte einen deutlichen Exophthalmus, aber keine Vergrößerung der Schilddrüse. Der Grundumsatz war auch hier stets normal.

Abb. 5 stammt von einem Falle von Basedowscher Krankheit.

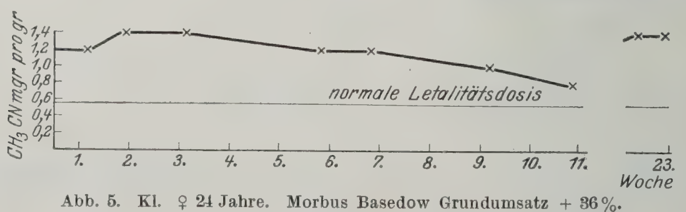


Abb. 5. Kl. ♀ 24 Jahre. Morbus Basedow Grundumsatz + 36%.

Die Auswahl der vegetativ Stigmatisierten erfolgte im wesentlichen lediglich nach dem Aspekt, wir richteten uns dabei nach der Schilderung *v. Bergmanns* im Handbuch der Inneren Medizin (Bd. 5, S. 1107). „Man kann sie beschreiben als Menschen mit Glanzauge bis zum Exophthalmus hin, mit reichlicher Tränensekretion, oft Blähhals, vascularisierter, auch hypertrophischer Thyreoidea, disponiert zum Schwitzen, mit Neigung zur Tachykardie, meist mit kalten und nassen Händen, Dermographismus, vermehrter Neigung zum Erröten und Erblassen, Neigung zu Tremor, Neigung zu erhöhter Magen- und Darmtätigkeit, bezüglich Magensekretion und Magenperistole, am Darm nicht nur Durchfallsneigung, sondern auch spastische Obstipationen, dabei mit affektbetonter Psyche ...“ Da mehr oder weniger alle Untersuchten derartige Stigmata boten, können wir es uns versagen, sie im einzelnen der Reihe nach aufzuführen oder zusammenzustellen. Dies um so mehr, weil wir bemüht waren, möglichst nur gesunde Personen in den Versuch zu nehmen, an denen klinisch zur Zeit wenigstens nichts Auffälliges festzustellen war. Gegenüber dem Einwand, daß die Auswahl der vegetativ Stigmatisierten derart eine mehr oder weniger subjektive Note enthält, ist hinsichtlich des erzielten positiven Resultates bei 71% der Untersuchten zu betonen, daß sich unter 30 Gesunden nie eine positive Reaktion zeigte, und daß wir nur solche vegetativ Stigmatisierten für unsere Untersuchungen herangezogen haben, die keine Grundumsatzsteigerung zeigten, also auch noch nicht unter die Gruppe der *forme fruste* des Morbus Basedow oder thyreotoxischer Erkrankung zu rechnen sind.

Es befanden sich in unserem Material 69 Frauen und 55 Männer, die fast durchweg im jugendlichen Alter zwischen 18 und 39 Jahren standen. Sie hatten im wesentlichen wegen Gallenblasen- oder Magenbeschwerden, wegen Verdacht auf Tuberkulose oder Cystitiden die Klinik aufgesucht. Sämtliche Patienten aber wurden erst, soweit sie überhaupt ein objektives Krankheitsbild boten, nach Abklingen der akuten Erscheinungen untersucht. Dennoch mag gerade aus dem Gesichtspunkt der Krankheitsdisposition eine Zusammenstellung nach der Diagnose von Interesse sein.

Tabelle 4. *Klin. Diagnose von 88 untersuchten vegetativ Stigmatisierten.*

Diagnose	Anzahl
Ulcus bzw. Ulcusverdacht	32
Cholecystitis	21
Verdacht auf Tuberkulose	9
Andere Erkrankungen	26

Eine solche Zusammenstellung soll nicht mehr als eine zahlenmäßige Erläuterung dessen sein, was bereits eingangs *v. Bergmann* ausgeführt hat.

Es ergab sich schließlich die Notwendigkeit, die Spezifität der Reaktion zu prüfen. Daß sie bei normalen Personen stets negativ ausfällt, ist in der Literatur belegt und von uns erneut erwiesen. Desgleichen sind die in der Literatur mitgeteilten ausnahmslos positiven Reaktionen bei Morbus Basedowi durch unsere zahlreichen Beobachtungen (23) bestätigt. Dagegen kennen wir einerseits eine Reihe von Konstitutionen, die einen den vegetativ Stigmatisierten ähnlichen Aspekt bieten, so gewisse Formen der Tuberkulose, bei denen sich die Stigmata erst nach Ausbruch der tuberkulösen Erkrankung einstellten, so Schwangere — andererseits aber hatte *Ghedini* die auffällige Beobachtung gemacht, daß das Blut von Urämiekranken positiv reagiere. Auch diese Angabe galt es nachzuprüfen. Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist folgendes. Unter 9 leicht fiebernden Phthisikern ergaben 6 eine schwach positive Reid-Huntsche Reaktion mit einer maximalen Resistenzerhöhung auf 25%, während 7 Urämiker eine ausgesprochene Resistenzerhöhung zeigten, die in ihrem Ausmaß der bei echtem Morbus Basedowi gleichkam (Tab. 1). Endlich gab eine Schwangere im 5. Monat, die an sich gesund war, eine positive Reaktion.

Während wir bei der Tuberkulose nicht nur aus der Häufigkeit der Beziehungen von Basedow und Tuberkulose, sondern auch aus dem physiognomischen Habitus der glanzäugigen, stark schwitzenden und leicht zitternden Kranken an das Vorhandensein thyreotoxischer Begleiterscheinungen denken könnten und auch bei Schwangeren in ihrer häufigen Schilddrüsenvergrößerung ein solcher Zusammenhang unseren klinischen Erfahrungen entspricht, kennen wir für die Zustände einer subchronischen Urämie bis jetzt keine derartigen Beziehungen zur Schilddrüse. Es sei hier die Frage angedeutet, ob nicht diese 3 Gruppen durch das gemeinsame eines erhöhten Eiweißzerfalles ihr gleichartiges Verhalten im Acetonitrilversuch haben.

Zusammenfassung.

1. Mit einer modifizierten Versuchsanordnung wird das Blut von Basedowikern Normalen und vegetativ Stigmatisierten im Sinne *v. Bergmanns* auf die Reaktion nach *Reid-Hunt* untersucht.

2. In Übereinstimmung mit allen Voruntersuchern wird festgestellt, daß beim echten Morbus Basedowi die Reaktion stets positiv, bei den Normalen stets negativ ausfällt.

3. Von 124 teils einmal, teils in Dauerbeobachtung untersuchten vegetativ Stigmatisierten reagieren 91, d. i. 71% positiv. Gegenüber dem Einwand, daß die Auswahl der vegetativ Stigmatisierten eine mehr oder weniger subjektive Note enthält, ist hinsichtlich der Höhe des erzielten positiven Resultates zu betonen, daß sich unter 30 Gesunden nie eine positive Reid-Huntsche Reaktion zeigte, und daß, wie nur solche

vegetativ Stigmatisierte für unsere Untersuchungen herangezogen haben, die keine Grundumsatzsteigerung hatten, also auch noch nicht unter die Gruppe der *forme fruste* des Morbus Basedowi oder der thyreotoxischen Erkrankung zu rechnen sind.

4. *Damit ist in Bestätigung der Untersuchungen von R. Salomon gezeigt, daß es mit Hilfe der Reid-Huntschen Acetonitrilreaktion gelingt, eine Gruppe konstitutionell stigmatisierter Gesunder objektiv zu erfassen.*

5. Die Reaktion ist nicht spezifisch, sondern nur charakteristisch, denn sie fällt auch mit dem Blute von Urämikern und in besonderen Fällen von Phthise positiv aus. Dieser Befund eröffnet aber Gesichtspunkte, nicht nur über das Wesen der Reaktion, sondern wohl auch zur Pathogenese des Morbus Basedowi selbst.

Literatur.

v. Bergmann, Handbuch der innern Medizin. Bd. V. Berlin: Julius Springer 1926; Zeitschr. f. klin. Med. **100**. — *Ghedini,* Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 21, S. 736. — *Goldner,* Zeitschr. f. klin. Med. **108**. — *Haffner* und *Komijama,* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **107**, 69. 1925. — *Reid-Hunt,* siehe *Goldner,* Zeitschr. f. klin. Med. **108**. — *Salomon,* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **154**, H. 2/4. — *Straub,* Dtsch. med. Wochenschr. 1925, H. 1.

(Aus der II. medizinischen Klinik der Charité.)

Zum Wesen der Reid-Huntschen Reaktion[1].

Von
Martin Goldner.

Mit 1 Textabbildung.

Obgleich die Reid-Huntsche Reaktion ein äußerst zuverlässiges und brauchbares Verfahren zur Standardisierung von Schilddrüsenpräparaten (*Straub*, *Haffner*) darstellt, und sie auch in der klinischen Untersuchung, wie oben gezeigt, gute Dienste leistet, ist es doch notwendig, am Eingang unserer methodischen Untersuchungen auf die Problematik ihres inneren Ablaufes hinzuweisen.

Auffällig ist zunächst schon, daß die Reaktion nur im Körper der weißen Maus zustande kommt, während sie bei Ratte und Meerschweinchen gerade umgekehrt verläuft. Es stände auch zu erwarten, daß eine Stoffwechselbeschleunigung zu einer schnelleren und leichteren Vergiftung führt. Allein die weiße Maus verhält sich unter allen Tieren in dieser Hinsicht paradox.

Die Reaktion selbst ist äußerst empfindlich, wird aber auch deshalb durch äußere Faktoren stark beeinflußt. Schon die normale Letalitätsdosis des Giftes liegt für verschiedene Mäusearten verschieden hoch, und außerdem ist sie noch starken Schwankungen durch jahreszeitliche Einflüsse, Temperatur und Nahrung unterworfen. Wenn man auch annähme, daß alle diese Beeinflussungen über die Schilddrüse geleitet seien und so nur ein ganz besonders scharfes Bild des Ineinanderspiels aller vegetativen Vorgänge mit der Schilddrüse gäben (Reid-Hunt), so entstehen doch eine große Reihe von störenden Fehlerquellen für das Experiment.

Ihre weitere Besonderheit erhält die Reaktion aber dadurch, daß sie auch mit dem Blut von Hyperthyreotikern positiv ausfällt. Dies steht im Gegensatz zu der zweiten möglichen Methode zur Prüfung von Schilddrüsenstoffen, dem *Gundernatsch*schen Kaulquappenversuch. Dort gelang es niemals, auch nicht nach vorheriger intravenöser Thy-

[1] Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft vorgenommen.

roxininjektion Schilddrüsenwirkungen mit Blut nachzuweisen (*Kendall*, *Romeis*). Dieser Unterschied bei der Reaktion, und außerdem das unwahrscheinlich hohe Verhältnis, nach dem 0,1 g getrockneten Blutes in der Wirkung 0,003 mg Thyroxin oder 0,2 mg getrockneter Schilddrüse gleichkommen, macht es aber bereits zweifelhaft, ob die hierbei bewirkte Resistenzerhöhung eine unmittelbare und spezifische Folge von Thyroxin oder Schilddrüsenstoffen überhaupt sei. *Ghedini*, und später *Gellhorn* erreichten so auch eine Resistenzerhöhung nach Vorbehandlung mit anderen Organsubstraten (Thymus, Ovar, Hoden), brauchten aber etwa die 200fache Menge, um einen minimalen Erfolg auszulösen. *Miura* erreichte mit Milch eine Erhöhung der Giftresistenz. *Reid-Hunt* und seine Mitarbeiter sahen dasselbe nach Alkoholvorbehandlung und im Hungerzustande. *Wuth* fand mit Tyramin und Dijodtyramin eine positive, mit Histamin eine negative Reaktion, *Hansen* sah bei Verfütterung von Tryptophan und Tyrosin bei gleichzeitiger Jodbehandlung keine Resistenzerhöhung, während Jodkalium allein bei ihm die Resistenz herabsetzte. Andere Untersucher (Reid-Hunt) sahen durch Jod eine Resistenzerhöhung, der Unterschied soll sich nach *Hansen* und *Hildebrand* aus der verschiedenen Dosierung des Jods erklären, indem große Joddosen resistenzerniedrigend, kleine erhöhend wirken. Wichtig für die Deutung der Reaktion waren *Trendelenburgs* Versuche mit thyreoektomierten Katzen; denn er fand wenige Tage nach der Operation im Blute dieser Katzen eine positive Acetonitrilreaktion. Während *Trendelenburg* diesen Befund im Sinne der Entgiftungslehre der Schilddrüse verwerten zu können glaubte, scheint uns wahrscheinlicher, daß die Ursache der positiven Reaktion in diesem Falle durch mechanische Einflüsse bei der Operation und durch postoperativen vermehrten Eiweißzerfall gegeben sei.

Über die methodischen Untersuchungen, die zur Ausarbeitung und Erhellung unserer Modifikation der Reid-Huntschen Acetonitrilreaktion bei Verwendung von nativem, flüssigen Blut und Serum führen sollten, sei im folgenden berichtet.

Nur kurz brauchen diejenigen Versuche erwähnt zu werden, die im allgemeinen über Verlauf und Fehlerquellen der Reaktion orientierten und Bestätigungen von bereits in der Literatur festgelegten und oben erwähnten Beobachtungen ergaben. Hierher gehören die großen Schwankungen der Letalitätsdosis des Giftes bei gemischter Ernährung der Mäuse und die Beeinflussung derselben durch Temperaturveränderungen. Bei einer relativ kühlen Temperatur (10°) wurde eine Giftdosis noch toleriert (0,6 mg pro g), die bei 45° bereits das $1^1/_2$fache der tödlichen Dosis betrug. Seit für eine gleichmäßige Ernährung mit Hafer und Wasser Sorge getragen wurde und die Tiere bei einer relativ konstanten Zimmertemperatur gehalten wurden, gelang es leicht, eine feste, exakt

dosierbare Letalitätsdosis zu finden, bei der sich auch jahreszeitliche Schwankungen nicht mehr bemerkbar machten, so daß wir mit *Haffner* und *Komijama* annehmen möchten, daß diese lediglich durch die Temperatur bedingt seien. Auch durch die Verwendung gleichgewichtigen Materiales, möglichst männlichen, wurde die Letalitätsdosis gleichmäßig exakt gehalten. Ein Teil unserer Untersuchungen wurde in Frankfurt a. M. vorgenommen, dort lag die letale Dosis, wie *Salomon* bereits mitgeteilt hat, bei 0,75 mg pro g Körpergewicht, für unser Berliner Material liegt sie seit Aufnahme der Versuche im April 1927 — also über Sommer und Winter — stetig um 0,6 mg. Bei dieser Dosis sterben sämtliche in den Versuch genommenen unvorbehandelten Tiere, während bei der um 0,05 mg darunter liegenden Dosis bereits die Mehrzahl, häufig alle, überleben. Die Schwankungsbreite der Letalitätsdosis beträgt demnach kaum 10%. Dennoch ausnahmsweise einmal auftretende geringe Schwankungen dieser normalen Letalitätsdosis wurden überdies noch durch parallel zu jedem Versuch vorgenommene Kontrollversuche mit unvorbehandelten Tieren ermittelt. Verwendet wurde stets das Acetonitril der Firma *Merck*.

Bei Zusatz von Jod in Form von Jodkali und Lugolscher Lösung sahen wir wie *Reid-Hunt* eine Resistenzerhöhung, wenn wir während 14 Tagen einen Tropfen davon in das tägliche Trinkwasser für 4 Mäuse gaben. Bei größeren Dosen (5 gtt) derartiger Verabreichung blieb diese Wirksamkeit dagegen aus, worüber bereits *Hansen* berichtete.

Versuche über die resistenzerhöhende Wirkung von Blut.

Über die Resistenzerhöhung von Basedowblut haben *Reid-Hunt* und *Ghedini* Mitteilung gemacht. Bei Verwendung von Blut gesunder Menschen sahen diese niemals eine positive Reaktion. *Salomon* fand als erster auch bei vegetativ Stigmatisierten eine positive Reaktion. *v. Bergmann* und *Goldner* haben mit verbesserter Technik in Übereinstimmung damit gezeigt, daß es durch Normalblut niemals gelingt, eine positive Reaktion auszulösen, während schon eine geringe basedowoide Stigmatisation genügt, um diese herbeizuführen. Insofern also scheint der Vorgang ein für das Basedowblut spezifischer zu sein. Da es mit keiner anderen Methode einwandfrei gelingt, im Blute Schilddrüsenstoffe nachzuweisen, schien es bedeutungsvoll, diesem Befunde schon aus allgemeinen physiologischen Überlegungen nachzugehen und zu prüfen, wieweit diese Stoffe sich analysieren lassen würden. Andererseits forderten *Reid-Hunts* Befund des unwahrscheinlich hohen Effektverhältnisses von getrocknetem Blute und getrockneter Schilddrüse (0,1 g = 0,2 mg), sowie der positive Ausfall der Reaktion bei Verwendung von Urämikerblut und Blut von Phthisikern ein weiteres Nachgehen. Es erhob sich die Frage, ob die durch Blutvorbehandlung bewirkte

Resistenzerhöhung primär durch das Schilddrüsensekret hervorgerufen sei oder nicht vielleicht auf Veränderungen der Blutzusammensetzung zurückgehe, die beim Basedow ausschlaggebend von der Schilddrüse her verursacht werden, aber auch auf andere Weise eintreten können. Wir dachten in diesem Zusammenhange an toxische Produkte des Eiweißzerfalls, worin die genannten Krankheitszustände sich ähneln und erinnern hier nur kurz an die Entgiftungstheorie (*v. Cyon*, *Blum*), die besagt, daß die Schilddrüse die Aufgabe habe, Giftstoffe, Stoffwechselschlacken, durch Jodierung unschädlich zu machen.

Die Wirkung des Blutes kann nur an einem weit abbaufähigen Blutbestandteil gebunden sein. Das erhellt bereits daraus, daß sie bei oraler Darreichung trotz Abbau und Resorption stark zum Ausdruck kommt.

Die hier mitgeteilten Versuchsreihen stellen nur einen Teil der noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen dar.

Zu den beigegebenen Tabellen sei bemerkt, daß wir der Übersichtlichkeit halber auf ihnen nur die verwendete Giftdosis und den Erfolg des Versuches verzeichnet haben, während wir Gewicht und Berechnung der Giftdosis auf das Gewicht der Maus, die nach der oben mitgeteilten Weise vorgenommen wurde, fortlassen zu können glaubten. „0“ bedeutet in den Tabellen, daß das betreffende Tier am Leben blieb, „+“ zeigt den Tod an. Alle Tabellen stellen das Mittel aus zahlreichen Versuchsprotokollen dar.

Es sei noch bemerkt, daß alle mit Blut oder Blutfraktionen vorgenommenen Versuche der Deutlichkeit halber mit Basedowblut angestellt wurden. Der Unterschied gegen das Blut von vegetativ Stigmatisierten durfte als ein quantitativer vernachlässigt werden.

a) Vergleich von subcutaner und oraler Blutdarreichung. Obgleich wir bei den mit oraler Darreichung durch die Schlundsonde vorgenommenen Versuchen die Tiere stets vorher einige Stunden nüchtern ließen, um so zu verhindern, daß das Blut mit Speisebrei zur Verdauung komme und die Resorption dadurch zeitlich und auch quantitativ verändert würde, suchten wir doch diese durch die Magenverdauung gegebenen Fehlermöglichkeiten auszuschließen. In dem folgenden Versuch verglichen wir darum die Wirkung von oraler und subcutaner Verabreichung des Citratblutes.

Je 6 Tiere erhielten bei 6tägiger Vorbehandlung je 1 ccm Citratblut durch die Schlundsonde bzw. subcutan unter das Rückenfell. Gleichzeitig wurde auch die Wirksamkeit von Serum auf diese Weise geprüft.

Die tabellarische Übersicht des Versuches zeigt, daß bei subcutaner und oraler Darreichung das Blut, sowie das Serum gleiche Wirkung entfalten. Der geringe Unterschied bei Citratblut mag seine Erklärung darin finden, daß dieses aus dem subcutanen Depot nur schlecht resorbiert wurde; wegen dieser schlechten subcutanen Resorption des Citrat-

blutes hatte *Salomon* auch einen dahingehenden Versuch aufgegeben und die Darreichung durch die Schlundsonde beibehalten.

Tabelle 1.

Ist die subcutane Zufuhr ebenso wirksam wie die orale?

CH_3CN mg pro g	Citratblut		Serum		Kontrolle
	oral	subcutan	oral	subcutan	
0,55	○	○	○	○	○
0,65	○	○	○	○	+
0,7	○	○	○	○	+
0,8	○	○	○	○	+
0,9	○	+	○	○	+
1,0	+	+	+	+	+

b) Versuch mit Blutkörperchen und Blutflüssigkeit. Um zu prüfen, ob und inwieweit sich die groben Blutbestandteile in ihrer Wirksamkeit unterscheiden, wurde von ein und demselben Falle Basedowscher Krankheit, sowohl Citratblut als auch natives Blut zur Isolierung von Serum, Plasma und Blutkörperchen entnommen und diese an 4 Gruppen von je 6 Mäusen verfüttert. Eine 5. Gruppe blieb als Kontrolltiere unbehandelt. Um vergleichbare Werte zu erhalten, gaben wir statt 1 ccm Citratblut, entsprechend der ungefähren Relation im Blute $^1/_2$ ccm Serum bzw. Plasma oder gewaschene Blutkörperchen. Nach 6tägiger Vorbehandlung wurden die Tiere vergiftet.

Tabelle 2.

An welchen der Blutbestandteile ist die resistenzerhöhende Wirkung geknüpft?

Verfütterung von Citratblut, Plasma, Serum und Körperchen durch die Schlundsonde.

6tägige Vorbehandlung mit 1 ccm Citratblut usw. cet. par.

CH_3CN mg pro g	Citratblut	Serum	Plasma	Körperchen	Kontrolle
0,55	○	○	○	+	+
0,65	○	○	○	+	+
0,7	○	○	○	+	+
0,8	○	○	○	+	+
1,0	○	○	○	+	+
1,2	+	+	+	+	+

Die Tabelle zeigt, daß das Serum, sowie das Plasma zu derselben Höhe wie das Gesamtblut resistenzsteigernd wirkt, während entsprechend die Blutkörperchen gar keine Wirkung entfalten und die damit behandelten Tiere bei der gleichen Giftdosis starben, wie die gänzlich unvorbehandelten Kontrolltiere.

Damit war gezeigt, daß der gesamte resistenzerhöhende Faktor im Plasma oder noch enger im Serum enthalten ist.

Auf Grund dieser Befunde konnten wir uns auf die Verwendung von subcutanen Serumgaben beschränken, was eine Vereinfachung der Versuchsanordnung vor allem für klinische Untersuchungen bedeutet.

c) Die Serumfraktionen. Nunmehr wurden die einzelnen Serumbestandteile hergestellt. Serumalbumine und Globuline wurden durch die Ammoniumsulfatfällung gewonnen und ebenso wie das enteiweißte Serum durch Ausdialysierung von den Ammoniumsalzen befreit. Die aus 10 ccm Serum gewonnenen Mengen wurden entsprechend ihrem natürlichen Verhältnis aus den Dialysaten dosiert und mit der Wirksamkeit von Vollserum desselben Blutes verglichen.

Tabelle 3.

Ist die resistenzerhöhende Wirkung an das Serumalbumin, -Globulin oder das enteiweißte Serum gebunden?

3 Tage Vorbehandlung.

CH_3CN mg pro g	Albumin	Globulin	Enteiweißtes Serum	Vollserum
0,6	○	+	+	○
0,7	○	+	+	○
0,8	+	+	+	○
0,9	+	+	+	○

Es ergab sich, daß das Globulin und das enteiweißte Serum negativ reagierten, während das Albumin eine positive Reaktion gab, die aber in ihrem Werte weit hinter der durch das Vollserum bewirkten Resistenzerhöhung zurückblieb. Immerhin muß in diesen Versuchen bei der langen Dauer der Dialyse und der Aussalzung überhaupt mit Veränderungen der Eiweißkörper in dieser Beziehung gerechnet werden, zumal es möglich ist, daß der wirksame Faktor nur an den Eiweißkörper gebunden, aber nicht mit ihm identisch ist oder auch dialysabel ist.

d) Bausteine der Eiweißkörper. Es folgen nun Versuche unter Vorbehandlung mit Aminosäuren, über die jedoch erst in anderem Zusammenhang ausführlich berichtet werden soll. Es genüge darum hier nur ein zusammenfassender Überblick. Von einer 1proz. Lösung von Tyrosin, Tryptophan, Phenylalanin, Alanin, Histidin und Glykokoll erhielten die Tiere je 1 ccm während 14 Tagen subcutan. Die Tyrosinlösung wurde wegen der schweren Löslichkeit des Tyrosins in physiologischer Kochsalzlösung in einer $^{n}/_{100}$ Salzsäurelösung vorgenommen. Kontrollen mit dieser $^{n}/_{100}$ HCl-Lösung verliefen negativ. Während alle übrigen Aminosäuren keine oder nur eine geringe Resistenz verliehen, sahen wir in allen mit Tyrosinlösungen und Aufschwemmungen angestellten Versuchen (10) eine deutliche positive Reaktion, wie sie Tab. 4 darstellt.

Tabelle 4.

Vorbehandlung über 14 Tage mit täglich 1 ccm einer 1 proz. Lösung sub cutan.

CH_3CN mg pro g	Glykokoll	Alanin	Phenylal.	Histidin	Tryptophan	Tyrosin	Kontroll
0,6	○	○	○	○	○	○	○
0,7	○	+	○	+	○	○	+
0,75	+	+	○	+	+	○	+
0,8	+	+	+	+	+	○	+
0,9	+	+	+	+	+	+	+
1,0	+	+	+	+	+	+	+
1,2	+	+	+	+	+	+	+

Dieses Resultat steht im Gegensatz zu *Hansens* Befund, den wi eingangs anführten. Möglicherweise liegt der Unterschied darin, da *Hansen* das Tyrosin in einer Aufschwemmung verabreichte, währen wir es gelöst gegeben haben. Dagegen hat *Miura* bei Tyrosin-Gelatin verfütterung ebenfalls eine positive Reaktion erhalten. Wieweit unse Befund von allgemeiner Bedeutung für die Schilddrüsenphysiologie i und in Beziehung zu der durch Blut einerseits und Ernährung andere seits hervorgerufenen Acetonitrilresistenzveränderung steht, ist derze Gegenstand besonderer Untersuchungen. Es kann jedoch vorwegg nommen werden, daß auch bei Versuchen der Stoffwechselwirkung vc Aminosäuren das Tyrosin ein abweichendes Verhalten gegen alle andere Aminosäuren zeigt. (Versuche gemeinsam mit *K. Dresel.*)

e) Zeitlicher Verlauf. Über die notwendige Zeit, um den maximal Erfolg auszulösen, sollte der nächste Versuch Auskunft geben. Zu diese Zwecke wurden 5 Gruppen von Mäusen mit einer konstanten Serummen von $^1/_2$ ccm vorbehandelt. Die 1. Gruppe wurde 24 Stunden nach der 1. S ruminjektion, die zweite 24 Stunden nach der zweiten usw. vergiftet.

Tabelle 5.

Welche Zeit der Vorbehandlung ist für den maximalen Erfolg erforderlic Vorbehandlung mit $^1/_2$ ccm Serum subcutan täglich.

CH_3CN mg pro g	Vorbehandlung					
	1 Tag	2 Tage	3 Tage	4 Tage	5 Tage	0 Tag
0,55	○	○	○	○	○	○
0,65	+	○	○	○	○	+
0,7	+	+	○	○	○	+
0,8	+	+	○	○	○	+
1,0	+	+	+	+	+	+

Es zeigte sich, daß bereits nach einmaliger Vorbehandlung sich e e Wirkung einstellt, die nach 3tägiger Behandlung ihr Maximum erreic t

und durch weitere Serumgaben auf dieser Höhe gehalten, aber nicht mehr gesteigert wird. Gaben wir statt $^1/_2$ ccm 1 oder 2 ccm Serum subcutan, so genügte auch eine einmalige Injektion, um eine deutliche, wenn auch nicht maximale Resistenzerhöhung auszulösen.

f) Intervallversuch. Die Resorption dieses immerhin großen subcutanen Serumdepots, die mehrere Stunden in Anspruch nahm, machte es notwendig, zu prüfen, wann hierbei sich die Giftresistenz einstellt und andererseits, wie lange sie anhält. In einem Intervallversuch wurden die einzelnen Reihen der mit gleichem Serum behandelten Tiere dazu derart vergiftet, daß die erste Serum und Gift gleichzeitig erhielt. Bei den anderen wurden verschieden lange Zwischenräume (10 Min. 1, 6, 12, 18, 24, 48 Stunden) zwischen Serum und Giftinjektion gelegt.

Tabelle 6.

Intervallversuch.

Wann tritt bei einmaliger subcutaner Seruminjektion von 1 ccm die Acetonitrilresistenz auf, und wie lange hält sie an?

CH_3CN mg pro g	Zeitliche Differenz von Basedow-Serum- und Giftinjektion							
	0	10 Min.	1 St.	6 St.	12 St.	18 St.	24 St.	48 St.
0,55	○	○	○	○	○	○	○	○
0,65	○	+	+	+	○	○	○	○
0,7	○	+	+	+	○	○	○	○
0,8	○	+	+	+	+	+	○	+
0,9	○	+	+	+	+	+	○	+
1,0	○	+	+	+	+	+	+	+
	Kontrollen mit Normalserum							
0,55	○	○	○	○	○	○	○	○
0,65	○	+	+	+	+	+	+	+
0,7	○	+	+	+	+	+	+	+

Abb. 1. Graphische Darstellung des Ablaufes der Acetonitrilresistenz nach einmaliger Seruminjektion (vgl. Tab. 6).

Die Tabelle zeigt — unter vorläufiger Außerachtlassung ihrer ersten Reihe, — daß sich erst nach 12 Stunden ein deutlicher Erfolg einstellt, der bis 24 Stunden hin zunimmt und nach 48 Stunden bereits nahezu abklingt. Eine graphische Darstellung dieser Werte gibt Abb. 1. Sie ähnelt der von *Haffner* und *Komijama* ermittelten Wirkungskurve für

Thyroxin und bleibt nur in der Höhe und Dauer hinter dieser zurück. Kontrollen mit Normalserum zeigten auch hier im zeitlichen Verlauf bis auf die erste Reihe eine ständig negative Reaktion.

Besondere Beachtung bedarf aber der Befund, daß bei nahezu gleichzeitiger Serum-Giftinjektion, die der Deutlichkeit halber an zwei verschiedenen Stellen (unter die Rücken- und Brusthaut) vorgenommen wurden, sich eine hohe Giftresistenz eingestellt hatte. Er ist um so auffälliger, als auch die Kontrolltiere in dieser Anordnung mit Normalserum eine Resistenzerhöhung zeigten. Die Vermutung, daß es sich hierbei lediglich um eine Verdünnung des Giftes handele, mußten wir fallen lassen, da sich zeigte, daß mit physiologischer Kochsalzlösung statt Serum dieselbe Erscheinung sich nicht auslösen läßt. Auch mit einer kolloidalen Farblösung und einer Gummi arabicum-Lösung gelang die Reproduktion der Giftfestigkeit bei beinahe gleichzeitiger Giftinjektion nicht. Somit möchten wir annehmen, daß es sich in diesem Falle um eine Schutzwirkung jeden Blutserums quasi unspezifischer Art handelt, die mit der erst nach mehreren Stunden eintretenden resistenzerhöhenden Wirkung des Basedow-Serums gar nichts zu tun hat.

Über die weitere Verfolgung dieser Befunde wird zu gegebener Zeit ausführlich berichtet werden.

g) Beziehung von Reticulo-Endothel und Acetonitrilresistenz.

Da die meisten biologischen Vorgänge über das reticulo-endotheliale System geleitet sind und bei Störungen in demselben verändert werden, unternahmen wir nach dieser Richtung hin einen Blockadeversuch. Mittels einer 40proz. Eisenzuckerlösung wurden durch intravenöse Injektion von 0,3 ccm Mäuse in ihrem Reticulo-Endothel blockiert. Die spätere histologische Untersuchung der Leber bestätigte, daß auf diese Weise eine Blockierung erfolgt ist. Die Tiere vertragen diesen Eingriff erscheinungslos. Erst danach kamen sie in den Reid-Huntschen Versuch, wobei sie 3 Tage lang täglich $^1/_2$ ccm Basedow-Serum erhielten.

Tabelle 7.
Acetonitrilversuch an blockierten Mäusen (0,3 ccm 40% Eisenzucker intrav.)

CH_3CN mg pro g	Vorbehdlg. 3 Tg. $^1/_2$ ccm B-Serum		Leer-Kontrolltiere
	blockiert	normal	
0,6	○	○	+
0,7	○	○	+
0,75	○	○	+
0,8	○	○	
1,0	+	+	

Eine Versuchsreihe, bei der neben der Eisenzuckerinjektion die Mäuse noch entmilzt worden waren, ergab dasselbe Ergebnis.

Der positive Ausfall der Reaktion bei dieser Anordnung ist ein Zeichen dafür, daß die Resistenzerhöhung durch Basedowserum gegen Acetonitril auf anderem Wege als über das Reticulo-Endothel zustande kommt und von dessen Störungen nicht beeinflußt wird.

Zusammenfassung.

Es wird ein tastender Versuch in Richtung der Analyse der resistenzerhöhenden Stoffe des Blutes unternommen.

Es wird gezeigt, daß die gesamte resistenzerhöhende Kraft des Blutes an den Plasma- bzw. Serumanteil gebunden ist und bei subcutaner Darreichung ebenso wie bei oraler zum Ausdruck kommt.

Dadurch ergab sich eine methodische Vereinfachung der Versuchsanordnung.

Von den Serumfraktionen zeigte nur das Albumin eine beschränkte Resistenzerhöhung.

Von einer großen Reihe von untersuchten Aminosäuren bewirkte lediglich das Tyrosin eine deutliche Resistenzerhöhung.

Über den zeitlichen Ablauf der Reaktion mit Serum orientierten Intervallversuche und zeigten, daß erst 24 Stunden nach der Seruminjektion sich eine deutliche Resistenzerhöhung einstellt.

Hierbei wurde auch eine unspezifische allgemeine Schutzwirkung von Serum gegen Gift bei gleichzeitiger Applikation beobachtet.

Ein Blockadeversuch zeigt, daß das reticulo-endotheliale System im Reid-Huntschen Acetonitrilversuch nicht beteiligt ist.

Literatur.

v. Bergmann und *Goldner*, Zeitschr. f. klin. Med. **108**, H. 6. — *Blum*, Berlin. klin. Wochenschr. 1898. — *Gedhini*, Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 21, S. 736. — *Gellhorn*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **200**, 571. 1923. — *Gellhorn*, Neuere Ergebnisse der Physiologie. Vogel 1926. — *Haffner* und *Komijama*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **107**, 69. 1925. — *Hansen*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **117**, H. 3/4. 1926. — *Hildebrand*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **96**, 292. 1923. — *Miura*, Journ. of laborat. a. clin. med. **7**, 267. 1922; ref. nach Ber. d. ges. Physiol. usw. **13**, 200. 1922. — *Reid Hunt*, Heffters Handbuch der Pharmakologie. Berlin 1924; Journ. of biol. chem. **1**, 33. 1905/1906; Journ. of the Americ. med. assoc. **49**. 1907; Americ. journ. of physiol. **63**, 257. 1922/1923. — *Romeis*, Biochem. Zeitschr. **141**, 500. 1923. — *Salomon*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **154**, H. 2/4. — *Straub*, Dtsch. med. Wochenschr. 1925, H. 1. — *Trendelenburg*, Biochem. Zeitschr. **29**. 1910. — *Wuth*, Biochem. Zeitschr. **116**, 237. 1921.

(Aus der II. Medizinischen Klinik der Charité.)

Die Myasthenie vom Standpunkt des Muskelchemismus.

Ein klinischer Beitrag zur Rolle der Milchsäure bei der Ermüdung.

Von
G. von Bergmann und K. Dresel.

Die Physiologie des Muskels wurde lange Zeit beherrscht vom Problem des physikalischen Mechanismus der Muskelleistung. Die Versuche am Nervmuskelpräparat, Elektrophysiologie, ja der Ausgangspunkt der galvanischen Elektrizität auf dem Boden solcher Beobachtungstatsachen sind klassischer naturwissenschaftlicher wie medizinischer Besitz.

Die chemische Betrachtungsweise setzt zwar früh ein mit der Frage, sind die Kohlehydrate die Quelle der Muskelkraft, aber man sucht vorwiegend die Antwort aus der Gesamtbilanz zu erhalten.

Anders die gegenwärtige Epoche muskelphysiologischer Forschung, die am isolierten Muskel und am Muskelbrei den chemischen Ablauf zu erschließen sucht. Grundlegende englische Untersuchungen von *Fletcher* und *Hopkins* gehen voran, *Hill* folgt und in der deutschen Physiologie sind es *Embden* und *Meyerhof* mit ihren Schülern, die in großen Arbeitsreihen sich der Erforschung des Chemismus der Muskelleistung seit Jahren widmen.

So gelingt die Feststellung, daß während der Muskelzuckung das Glykogen anoxybiotisch in Gegenwart von Phosphorsäure über die Zwischenstufe des Embdenschen Lactacidogens zu Milchsäure aufgespalten wird. Der Verlust an aufgespeicherter, also potentieller Energie während der Zuckung muß in der Ruhe erneuert werden, ein Arbeitsaufwand ist notwendig, den Verlust zu ersetzen. So kommt es zur Resynthese der entstandenen Milchsäure zu Glykogen, aber ein Teil wird, wie namentlich *Hill* gezeigt hat, dennoch verbrannt. Nach *Meyerhof* ist das Verschwinden von 1 g Milchsäure nur mit einer Produktion von 450 Calorien verbunden, während bei der vollständigen Oxydation die entwickelte Wärmemenge 3700 Calorien betragen müßte. Es entstehen also wohl 4—5mal so große Milchsäuremengen im normalen Muskel

als diejenigen, die zur Verbrennung kommen, $^3/_4$—$^4/_5$ werden zurückverwandelt zu Glykogen. Die durch die Milchsäureverbrennung verfügbare Energie kann für die endothermale Resynthese der Milchsäure Verwendung finden. So zeigte *Verzar*, daß der Gastrocnemius einer Katze während der Reizung des zuführenden Nerven keinen erhöhten Sauerstoffverbrauch hat, daß der Muskel aber in der folgenden Ruheperiode für längere Zeit mehr Sauerstoff atmet. Das Experiment hat den Kontraktionsvorgang als einen anoxybiotischen erwiesen und die Stoffwechselversuche am Menschen von *Durig* und *Zuntz* zeigen, daß in der Ruheperiode nach der Arbeitsleistung noch viel Sauerstoff nachgeatmet wird; „Dept“ nach der Bezeichnung von *Hill*.

Nur allmählich gelingt es in allerletzter Zeit der Klinik, aus den bedeutenden großen Feststellungen dieser Richtung der Muskelphysiologie Nutzen zu ziehen. Äußert sich dies einerseits beim Problem der Muskelleistung etwa im Sport, mit der sich einige Autoren, so auch bei uns *Herxheimer*[1], befassen, so ist es namentlich die jüngste Hypothese von *Eppinger*[2] über das Versagen des Kreislaufs, die versucht, in einer pathologischen Funktion der Muskulatur beim Dekompensierten wesentliche Ursachen zu sehen für das Zustandekommen der Kreislaufinsuffizienz selbst. Nach *Eppinger* arbeitet der Muskel bei jedem Kreislaufkranken unökonomischer, es entzieht sich mehr Milchsäure der Resynthese, der Sauerstoffverbrauch ist in der Gesamtbilanz erhöht, der Milchsäurespiegel steigt im Blute und die Säuerung im Organismus, die Verschiebung des Säurebasengleichgewichts, wird zum zentralen Schaden im Dekompensationszustande.

Warum die quergestreifte Muskulatur so erkrankt, wird von *Eppinger* nur sehr zurückhaltend angedeutet. Infektionsschäden könnten den Circulus vitiosus heraufbeschwören, so meint er wohl, während *Beckmann*[3] aus der Schule von *Straub* darauf hinweist, daß die schlechte Milchsäureelimination einer Stauungsleber auch die Anhäufung von Milchsäure erklären könnte, und der Vorgang dann primär nicht im pathologischen Geschehen des Muskels zu suchen sei.

Daß das Problem der Milchsäurebildung auch ganz außerhalb der Muskelfunktion von ungeheurer Bedeutung geworden ist im Gärungsverhalten der Carcinomzelle (*Warburg*), daß beim Carcinomkranken nur, wenn auch die Leber geschädigt ist, hohe Milchsäurewerte im Blute gefunden werden, wie Frl. *Schumacher*[4] auf *Embdens* Anregung zum Teil auch am Krankenmaterial der Frankfurter Med. Klinik festgestellt hat, und die Elimination intravenös zugeführter Milchsäure über das Verhalten

[1] Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **56**, 812. 1927.
[2] Das Versagen des Kreislaufs. Jul. Springer 1927.
[3] Klin. Wochenschr. 1927, S. 2229.
[4] Klin. Wochenschr. 1926, S. 497.

der Leber verwandte Aufschlüsse geben könnte wie die Elimination injizierten Bilirubins (*v. Bergmann-Eilbott*[1]), sei hier nur gestreift. Ferner sei hingewiesen auf Arbeiten von *S. G. Zondek* und *Matakas*[2], die bei der vegetativen Funktion des Muskels, als welche sie die tonische Funktion im quergestreiften Muskel analog der Funktion der glatten Muskelfaser ansehen, feststellen, daß dort die Milchsäurebildung nicht zum Vorgang der Tonussteigerung gehört, sondern nur als eine Begleiterscheinung der Muskelschädigung anzusehen ist, wie sie durch den Schwund der Muskelerregbarkeit charakterisiert sein kann. Hierbei handelt es sich nach den Feststellungen in unserer Klinik nicht um eine Störung in der Resynthese der Milchsäure, sondern um eine Erhöhung der absoluten Milchsäurebildung, so wie nach *Fletcher* und *Hopkins*, *Embden*, *Meyerhof* und anderen Autoren auch beim Zerschneiden quergestreifter Muskulatur und im Muskelbrei ein starker Anstieg der Milchsäurebildung nachzuweisen ist.

Die folgenden Untersuchungen sollen zeigen, daß es an der Zeit ist, auch die Muskelpathologie vom Standpunkt der Stoffwechselvorgänge aus zu erforschen und dadurch auch auf diesem Gebiete unter Berücksichtigung der neuen physiologischen Erkenntnisse tiefer in das Wesen der betreffenden Störung einzudringen.

Ein Fall von ausgesprochener schwerer Myasthenie gab dem einen von uns (*v. B.*) Veranlassung zur Überlegung, ob nicht bei dieser Erkrankung, bei der nach übereinstimmender Ansicht aller Autoren die Funktion der Zuckung geschädigt ist, wegen einer Störung des Muskels selbst ein von der Norm abweichendes quantitatives Verhalten der Milchsäure im abfließenden Blute nachweisbar sein könnte.

Die myasthenische Reaktion von *Jolly*[3] ist ja dadurch charakterisiert, daß es bei wiederholter gehäufter elektrischer Reizung zum Versagen ausgiebiger Muskelzuckung kommt, analog der ärztlichen Beobachtung, daß der Myastheniker die ersten Kontraktionen mit normaler Kraft ausführen kann, aber schnell die Willensimpulse von der Asthenie der Muskelzuckung gefolgt sind.

Goldflam[4] hat die „erschöpfende Schwäche" als Eigentümlichkeit der Myasthenie erschlossen, *Jolly* die schnelle Ermüdbarkeit bei intermittierender faradischer Reizung graphisch festgelegt. Die Tetani werden immer kleiner, bis der Muskel schließlich nicht mehr reagiert, und bei dauernd fortgesetzter Reizung erschlafft er bald, so daß die Kurve der tetanischen Kontraktion zur Horizontalen abfällt. Später gelang es *Rautenberg*[5], auch bei einzelnen Induktionsschlägen der galvanischen

---

[1] Klin. Wochenschr. 1927, S. 776; Zeitschr. f. klin. Med. **106**, 729. 1927.
[2] Bioch. Zeitschr. **188**, 40. 1927.
[3] Berl. klin. Wochenschr. 32. Jg. S. 1. 1895.
[4] Neurol. Zentralbl. 1902. [5] Virch. Arch. f. klin. Med. **93**, 389. 1910.

Reizung die Erschöpfbarkeit nachzuweisen, nach *F. B. Hofmann* in Abhängigkeit von der Reizfrequenz die Ermüdung festzustellen. Nach *Rautenbergs* Untersuchungen ist auf tetanisierenden Reiz die Kontraktion etwas träge, und die Trägheit nimmt mit fortschreitender Ermüdung zu.

Wir übergehen die interessanten Phänomene der Verspätung der Zuckung bei rhythmisch wiederholten Reizungen, ja den Ausfall von Kontraktionen, so daß etwa auf 9 Reize nur 8 Zuckungen folgen, Zustände, die an den Herzblock erinnern, Auftreten von selbständigen Kontraktionen im Sinne rhythmischer Eigenkontraktionen, bei autonomem Erregungszustand ein refraktäres Verhalten gegen Extrareize, eine Reihe von Phänomenen, die wir sonst außer am Herzen oder bei der Skelettmuskulatur niederer Tiere nicht kennen.

Durch die Jollysche Reaktion ist die Ermüdbarkeit der Myasthenie prinzipiell unterschieden von den zentral bedingten Phänomenen anderer Muskelermüdbarkeiten bei Schädigungen von Zentren und Leitungsbahnen. Der periphere Sitz der Krankheit ist festgelegt (*Lewandowsky*[1]), es besteht kein prinzipieller Unterschied jener Ermüdung durch elektrische Reize und jener bei willkürlicher Innervation. Die Ermüdbarkeit hat nach *Curschmann* und *Hedinger*, denen sich *Lewandowsky* anschließt, nur eine muskuläre Lokalisation. Weder bei der Muskelermüdung durch mangelnde Sauerstoffzufuhr, wie sie für das intermittierende Hinken typisch ist, findet sich eine myasthenische Reaktion noch bei den Ermüdungszuständen des Addison (Adynamie) oder des Basedow. Freilich hat man auch für den Muskelzustand des Myasthenikers an endokrine Momente gedacht, für Einzelfälle sind in der Tat echte Thymusgeschwülste nachgewiesen worden und einige Male erschien die Koinzidenz mit einem Morbus Basedow nicht als eine zufällige. Immerhin bleiben aber diese Zusammenhänge recht ungeklärt, ebenso wie gewisse histologische Veränderungen im Muskel im Sinne von Herden rundzelliger Infiltration, die selbst als Thymusmetastasen gedeutet wurden (*Knoblauch*[2]).

Kommt es im Verlauf des Leidens auch zu einer Schwäche der Muskulatur, die selbst wie eine Lähmung imponiert und als Hypotonie in der Literatur bezeichnet wird, kommt es ferner zur Reduktion des Muskelvolumens, die schon *Erb* nachwies, so wird andererseits meist eine Entartungsreaktion nicht gefunden, auch fibrilläre Zuckungen sind selten.

Der Fall von Myasthenie, der die Klinik aufsuchte, gab, wie oben angeführt, die Veranlassung zu diesen Untersuchungen. Wie verhält sich die Milchsäure bei Muskeln mit myasthenischer Reaktion?

Es war vorläufig leider nur möglich, bei vollkommener Ruhe des Kranken und Nüchternheit die Milchsäuremengen im Venen- und Ar-

[1] Handb. d. Neurol. II 1. 210. 1911.

[2] Deutsch. Med. Wochenschr. 1908, S. 949.

terienblute zu bestimmen. Findet sich im Arterienblute kein erhöhter Milchsäurewert, so werden wir ohne Zwang hohe Milchsäurewerte im venösen Blute auf eine veränderte Muskelbeschaffenheit zu beziehen haben. Wichtig wäre der Verfolg während der Muskelarbeit, ebenso der Sauerstoffverbrauch im Gesamtorganismus solcher Kranken bei Arbeitsleistung. Zunächst mußten wir uns auf die Feststellung des Milchsäurespiegels im Blute unter den gegebenen Bedingungen beschränken.

Es gelang uns durch das freundliche Entgegenkommen der Herren *Löwenstein* und *Schuster* in Berlin und durch die Hilfe der Herren *Embden* und *Nonne*, die uns 3 weitere Fälle in Hamburg zur Verfügung stellten (wir möchten ihnen unseren besten Dank auch hier ausdrücken), 7 Patienten mit typischer Myasthenie zu untersuchen, darunter 5 mit ausgebreiteten Erscheinungen an sämtlichen Muskeln, 2 bei denen weniger Muskelgruppen befallen waren in der Hauptsache im Sinne der bekannten Pseudobulbärerscheinungen.

Bei sämtlichen Fällen ausgebreiteter Myasthenie, also jenen 5 Patienten, erwies sich der Milchsäurespiegel im Venenblute als erhöht.

Die Blutentnahme wurde bei den nüchternen Patienten nach mindestens $^1/_2$stündiger völliger Muskelruhe ohne die geringste Stauung der Vene vorgenommen. Nur auf diese Weise sind einwandfreie Resultate zu erzielen, da schon die minimalste venöse Stauung eine Erhöhung der Milchsäurewerte zur Folge hat.

Die quantitative Milchsäurebestimmung geschah nach der Methode von *Mendel-Goldscheider*[1], die bei genauer Beachtung aller Vorsichtsmaßregeln ausgezeichnete Werte ergibt und für derartige Reihenuntersuchungen an gleichartigem Ausgangsmaterial am geeignetsten erschien.

An einer großen Anzahl muskelgesunder Patienten haben wir uns davon überzeugt, daß normalerweise der Milchsäurewert im Armvenenblut zwischen 13 mg% und 17 mg% schwankt, Werte, wie sie auch von *Mendel-Goldscheider* angegeben werden. Etwa in den gleichen Grenzen schwanken die Werte des Arterienblutes, die jedoch im einzelnen Falle meist etwas niedriger liegen.

Die Befunde bei unseren Patienten mit Myasthenie sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Das Ergebnis ist, daß bei allen darauf untersuchten Patienten normale Milchsäurewerte im Armarterienblut, bei 2 Patienten gerade noch normale Werte auch im Armvenenblut, bei 5 Patienten dagegen deutlich gesteigerte Milchsäurewerte im Venenblut gefunden wurden.

Kurze Auszüge aus den Krankengeschichten werden zeigen, daß es sich bei den beiden ersten Patienten um geringergradige Störungen der Muskelfunktion handelte, während bei den 5 anderen erheblich schwerere Grade der Erkrankung vorlagen.

[1] Bioch. Zeitschr. **164**, 163, 1925.

Tabelle 1. *Milchsäurewerte im Venen- und Arterienblut bei Myasthenikern.*

Nr.	Name	Milchsäuregehalt im Armvenenblut in mg%	Milchsäuregehalt im Armarterienblut in mg%
1	Patient M.	16	11,5
2	„ Tsch. . . .	18	—
3	„ Ma.	23	11,5
4	„ I.	25	13,0
5	„ Ko.	26	15,0
6	„ Da.	27	10,0
7	„ Mat. . . .	28	—

1. Patient M. Die Krankheit besteht angeblich seit 16 Jahren wurde aber erst vor 2 Jahren diagnostiziert. Die Kranke ist imstande, ohne Unterstützung kleinere Strecken zu laufen, sie kommt von weit her zur Untersuchung. Es findet sich eine mäßiggradige Ptosis der Augenlider, die Kraft der Muskulatur ist deutlich herabgesetzt. Störungen der Atemmuskulatur wurden nicht beobachtet.

2. Patient Tsch. Die Patientin hat vor einigen Jahren wegen einer damals angeblich sehr ausgesprochenen Myasthenie in der Klinik gelegen. Sie kommt jetzt äußerst frisch ohne jede Gangstörung zur Nachuntersuchung. Als einziges Symptom der noch bestehenden Myasthenie läßt sich eine deutliche Ptosis der Augenlider feststellen.

3. Patient Ma. Während der 1. Schwangerschaft wurde eine ausgesprochene myasthenische Reaktion festgestellt. Später Besserung. Jetzt ist die Patientin wieder gravide, es trat eine sehr erhebliche Verschlimmerung des Leidens ein, so daß man sich zur Unterbrechung der Schwangerschaft entschlossen hat. Vor einigen Tagen wurde ein schwerer Anfall von Atemmuskellähmung beobachtet. Deutliche myasthenische Reaktion aller untersuchten Muskeln. Patientin ist nicht fähig das Bett zu verlassen.

4. Patient I. Seit einem Jahr myasthenisches Verhalten. Muß beim Essen den Kiefer halten. Extremitätenmuskulatur stark betroffen, schwere Atemmuskelstörungen. Bettlägerig.

5. Patient Ko. Seit 7 Jahren myasthenisches Verhalten. Erstes Auftreten während einer Schwangerschaft mit Schwäche in Händen und Beinen. Später Doppelsehen und Schwäche in der Lidmuskulatur. Während der nächsten Schwangerschaft weitere Verschlechterung des Zustandes. Nach dem Partus Besserung. Gleiches Verhalten während zweier weiterer Schwangerschaften. Jetzt besteht Schwäche der Schlundmuskulatur und leichte Störungen der Augenmuskulatur. Ausgesprochene Schwäche in Händen und Beinen. Bettlägerig.

6. Patient Da. Seit 1920 Schwäche der Augenlider und der Armmuskulatur. 1921 Zangengeburt. Patientin konnte kaum noch sitzen. 1923 Myasthenie festgestellt. Deutliche myasthenische Reaktion in Arm- und Beinmuskulatur. Patientin kann nicht ohne Unterstützung laufen und ist vollkommen bettlägerig.

7. Patient Ma. Seit 7 Jahren myasthenische Erscheinungen. Langsamer Beginn ohne erkennbare Ursache. Zunächst Schwäche in der Bein-, später in der Arm- und Augenmuskulatur. Die Krankheit ist dauernd progredient. Vor kurzem Kollaps infolge Atemlähmung. Pat. ist jetzt bettlägerig, es besteht starke Schwäche der Arm-, Bein- und Schlundmuskulatur.

Bei Patienten mit ausgesprochener Myasthenie, besonders auch in der Extremitätenmuskulatur, ist demnach die Milchsäure im venösen Blute vermehrt nachzuweisen[1].

Zur Auswertung dieses Befundes ist es notwendig, etwas näher auf die Bedeutung der Milchsäure im Chemismus des Muskels einzugehen.

Fletcher und *Hopkins* hatten beobachtet, daß in Abwesenheit von Sauerstoff im Muskel Milchsäure auftritt, langsam in der Ruhe, rasch bei der Tätigkeit, und daß diese Milchsäure in Gegenwart von Sauerstoff wieder verschwindet. Da nun der Muskel wie bereits vom Physiologen *Hermann* erwiesen war, in völliger Abwesenheit von Sauerstoff ein beträchtliches Maß von Arbeit leisten kann, so war der Schluß zwingend, daß der Sauerstoff nicht bei der Arbeit, sondern erst bei der Erholung des Muskels eingreift. Dieser Vorgang ist von *Hill* und *Meyerhof* in der oben angegebenen Weise chemisch einwandfrei definiert worden.

Wenn *Fletcher* und *Hopkins* glaubten, daß die Milchsäure die Urasche der Muskelzuckung sei, so ist diese Auffassung jetzt von den meisten Autoren fallen gelassen worden. *Embden* und seine Schüler konnten zeigen, daß die Milchsäurebildung den Vorgang der Muskelzuckung noch wesentlich überdauert, zum Teil also in die Erschlaffungsphase fällt und daher nicht die Ursache der Muskelzuckung sein kann. Daß auch die tonische Kontraktion nicht durch Milchsäurebildung bedingt ist, konnte kürzlich durch *Zondek* und *Matakas*[2] erwiesen werden.

Für unsere Untersuchungen viel wesentlicher ist die Tatsache, daß bei jeder Muskelzuckung Milchsäure entsteht, die normalerweise durch oxydative Vorgänge wieder zum Verschwinden gebracht wird. Anhäufung der Milchsäure im Muskel führt zur Ermüdung, schafft man die Milchsäure fort, so wird die Arbeitsleistung gesteigert (*Meyerhof*). Andererseits führt jede Schädigung des Muskels zu vermehrter Milchsäureproduktion (*Embden*, *Meyerhof*, *Zondek* und *Matakas*).

Danach bestehen für die Deutung des erhöhten Milchsäurewertes bei Myasthenie zwei Möglichkeiten:

1. Steigerung der Milchsäureproduktion durch Schädigung des Muskels.

2. Störung der oxydativ resynthetischen Milchsäurebeseitigung bei normaler Milchsäurebildung.

Im ersteren Falle könnte die infolge der Muskelschädigung gesteigerte Milchsäureproduktion der Ausdruck der Schädigung ohne direkte Beziehung zur leichten Ermüdbarkeit des Muskels sein. Auf der anderen Seite wäre die Milchsäure ursächlich für das Zustandekommen der my-

---

[1] Anm. b. d. Korrektur: Inzwischen wurde ein weiterer Fall von typischer Myasthenie in der Klinik untersucht. Der Milchsäurewert im Venenblut betrug 26,5 mg%, war also ebenfalls stark erhöht.

[2] l. c.

asthenischen Reaktion verantwortlich zu machen, insofern, als durch Schädigung der oxydativ resynthetischen Vorgänge im Muskel eine Anhäufung von Milchsäure zustande käme, die zwar zum Teil mit dem Blute abfließt, trotzdem aber im Muskel noch in genügender Menge vorhanden wäre, um eine rasche Ermüdung herbeizuführen.

Wir wissen, daß einmal jede Schädigung des Muskels zu erhöhter Milchsäureproduktion führt, wir wissen aber auch, daß jede Gewebsschädigung mit einer Verminderung der Atmung einhergeht. *O. Warburg* konnte zeigen, daß z. B. länger dauernder Sauerstoffmangel die Atmung, nicht aber die Glykolyse dauernd schädigt, daß also die Atmung im Vergleich zur Glykolyse zu klein wird und dadurch die entstehende Milchsäure nicht mehr zum Verschwinden zu bringen vermag.

Wir möchten nicht den beiden gegebenen Möglichkeiten gegenüber schon jetzt eine präzisierte Stellung einnehmen. Ausgeschlossen erscheint uns, daß, wenn beide vorhanden sein sollten, sie als zwei voneinander unabhängige Funktionsstörungen, wie zufällig koinzidierend, vorhanden wären. Besteht, wie wir es vom geschädigten Muskel kennen, wirklich eine Steigerung der Milchsäureproduktion im myasthenischen Muskel, so könnte die Störung der oxydativen Vorgänge im Sinne einer Beseitigung der Milchsäuremengen, die nicht zur Resynthese kommen, wohl als relative Insuffizienz aufgefaßt werden. In jedem Falle würde ein Zuviel an Milchsäure im Muskel uns das Symptom der Erschöpfbarkeit verständlich machen. Mit jeder weiteren Zuckung müßte bei schneller Folge die Milchsäuremenge im Muskel zunehmen und es wäre ein chemisches Verständnis gegeben für die zunehmende Erschöpfbarkeit, die klinisch das führende Symptom ist und die in der Jollyschen Reaktion ihre meßbare objektive Nachweisbarkeit findet. Jedenfalls sollte die von uns aufgedeckte, wohl unzweifelhafte chemische Störung Verwendung finden zur Erklärung der zunehmenden Erschöpfbarkeit während der Muskelfunktion. Zunächst ist sie freilich, und hier liegt eine Schwierigkeit und die Nötigung weiterzukommen, grade in der Ruhe für die schweren Fälle festgestellt, bei denen so viele Muskeln beteiligt sind, daß im Venenblute der Milchsäurespiegel erhöht ist. So kann die vermehrte Milchsäure nicht aufgefaßt werden als unmittelbares, quantitativ vermehrtes Produkt der Zuckung, denn diese wurde grade für unsere Feststellungen ausgeschaltet. Es muß für die Fälle, bei denen wir zu einem positiven Ergebnis kamen, angenommen werden, daß auch schon im Ruhezustande mehr Milchsäure vorhanden ist als beim gesunden, ruhenden Muskel.

Im allgemeinen ist die oxydative Fähigkeit des Muskels groß genug, um die vorhandene Milchsäure fast völlig zum Verschwinden zu bringen. Ist die oxydative Resynthese im Muskel gestört, so überwiegt die Glykolyse über die Atmung, und Milchsäure ist in größerer Menge vorhanden.

Es ist durchaus möglich, daß schon dieses Verhalten zur Erklärung der myasthenischen Funktion genügt, sowohl beim Vorgang wiederholter willkürlicher Zuckungen wie bei den elektrischen Reizungen, denn, wenn nur dieselbe Milchsäuremenge gebildet, aber nur ein geringerer Teil von ihr zu Kohlensäure und Wasser verbrannt oder auch ein geringerer Teil wie beim gesunden Muskel zu Glykogen resynthetisiert wird, muß mit jeder folgenden Zuckung die Milchsäure sich im Muskel anhäufen.

Keineswegs schließen wir aber nach unseren obigen Ausführungen damit aus, daß nicht auch die Milchsäureproduktion gesteigert ist und nun erst recht die Atmung nicht genügt, die Produkte des anoxybiotischen Stoffwechsels zum Verschwinden zu bringen.

Die Durchsicht der Literatur zeigte uns, daß *M. Kauffmann*[1] in der Antonschen Klinik bei der Arbeit eines Myasthenikers eine Vermehrung der Milchsäureausscheidung im Harn gefunden hat, die mit vermehrter Ammoniakbildung, Vermehrung der zweifach sauren Phosphorsäure und Verminderung des Harnstoffs einherging. *M. Kauffmann* nimmt an, daß durch die Muskelbewegung ein Mißverhältnis zwischen Harnstoff und Ammoniak, eine mangelhafte Oxydation und Säurebildung entstehe und meint, eine Säurevergiftung sei der Grund einer pathologischen Eiweißzersetzung. Er findet in den Ruhetagen die Stickstoffausscheidung geringer als am Bewegungstage, also in der Ruhe eine Tendenz zur Stickstoffretention. Vielleicht werfen diese, allerdings lange zurückliegenden Versuche, die wieder aufgenommen werden müßten, ein Licht auf das Problem der Ammoniakbildung bei der Muskelzuckung, die zur Zeit *Embden* und seine Schule beschäftigen.

Spriggs und *Pemberton*[2] fanden eine verminderte Kreatininausscheidung wie bei der Muskeldystrophie, und letzterer eine negative Calciumbilanz.

Von Stoffwechseluntersuchungen bei der Myasthenie aus den letzten 18 Jahren haben wir nichts ermittelt. Möchte unsere Feststellung die Anregung geben, gerade das besondere Verhalten des quergestreiften Muskels beim Myastheniker von neuem zu studieren. Hier könnte die Klinik wichtige Beiträge liefern zu jenen Problemen der Muskelphysiologie in ihrem chemischen Geschehen, die erst in jüngster Zeit für klinische Fragestellungen, wie wir eingangs andeuteten, bedeutungsvoll geworden sind.

Endlich sei nicht verschwiegen, daß *Boldt*[3] bei der Autopsie eines Myasthenikers eine Lebercirrhose fand, daß *L. Mohr*[4] bei einer sog.

---

[1] Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. **20**, 299. 1906 und Journ. f. Psych. u. Neurol. **14**, 173. 1909.

[2] Americ. Journ. of med. Sc. **139**, 816. 1910.

[3] Monatsschr. f. Psych. **19**, 39. 1906.

[4] Berl. klin. Wochenschr. 1903, S. 1052.

Bantischen Krankheit eine Myasthenie feststellte, und daß *M. Kauffmann*[1] wegen der Vermehrung der Ammoniakausscheidung und dem Befund von Gallensäuren im Urin ebenfalls für seinen Fall eine Erkrankung der Leber postuliert und den Versuch macht, Ähnlichkeiten zwischen der Säurevergiftung und der Myasthenie aufzufinden. Für Einzelfälle sind noch andere Zusammenhänge hervorgehoben, so mit dem Diabetes melitus und Diabetes insipidus. Diese und manche andere Hinweise dürften nicht mehr wie klinische Anregungen zur Aufklärung der Pathogenese enthalten.

Was wir mit unserem Befunde wollen, geht über die Anregung der Kasuistik hinaus, und auch über das Problem der immerhin seltenen Erkrankung der Myasthenie selbst. Es soll, ähnlich wie *Eppinger* es für das Versagen des Kreislaufs getan hat, Anlaß sein, eine weitere Brücke zu schlagen zwischen den breiten chemischen Feststellungen der Physiologen und dem so ausbauungsfähigen Neuland der Klinik auf dem Gebiete der protoplasmadynamischen und chemischen Vorgänge, die uns nicht nur die Pathologie der Muskulatur bietet, sondern der Chemismus des animalen Geschehens der Zuckung und über dieses hinaus das Gesamtverhalten des animalen wie des ,,vegetativen Betriebsstücks'', um mit der Ausdrucksweise des durch diesen Band zu Feiernden zu sprechen.

Eine der ersten Arbeiten, die *Friedrich Kraus*' Ruhm begründet haben, behandelte ,,Die Ermüdung als Maß der Konstitution''. In dieser Abhandlung hat er den Grundstein zu einer funktionellen Betrachtungsweise der Konstitution gelegt. Wenn es uns gelungen wäre, zunächst am Beispiel der Myasthenie das Verstehen der Ermüdung zu vertiefen, so glauben wir, den Spuren des Meisters zu folgen, der nie davor zurückschreckte, letzte Probleme anzupacken und zu entwirren.

---

[1] l. c.

(Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik der Charité, Berlin.)

Die Rolle der Lipoide im vegetativen System.

VI. Mitteilung.

Von

Kurt Dresel und **Richard Sternheimer.**

I. Einleitung.

Die in den voraufgegangenen Mitteilungen[1] besprochenen experimentellen Ergebnisse haben eine Reihe neuer Tatsachen über das physikalisch-chemische Verhalten und die biologischen Wirkungen der Lipoide aufgedeckt. Einmal konnte gezeigt werden, daß der physikalisch-chemische Zustand von kolloidalen Lipoidgemischen durch physiologischerweise antagonistisch wirkende Substanzen, und zwar sowohl durch Elektrolyte wie K und Ca, durch H und OH-Ionen, als auch durch Hormone in antagonistischer Weise beeinflußt wird; daß fernerhin in der Art der Beeinflussung weitgehende Analogien zwischen dem physikalisch-chemischen Verhalten der Lipoide und dem der Zelle bestehen, insofern als z. B. die Adrenalinwirkung auf ein Lipoidgemisch ebenso wie diejenige auf die Zellen durch Elektrolyte verstärkt bzw. abgeschwächt wird. Weiterhin wurde bewiesen, daß die einzelnen Fraktionen der Lipoide, die Phosphatide und Sterine, als deren Hauptvertreter wir Lecithin und Cholesterin für unsere Untersuchungen gewählt haben, antagonistische biologische Wirkungen ausüben, wie das aus dem Einfluß auf die Gefäßweite im Laewen-Trendelenburgschen Froschpräparat auf das Straubsche Herz usw. zu ersehen ist, und daß dieser antagonistische Einfluß gewisse Parallelen zeigt zu den gegensätzlichen Wirkungen der vegetativen Nerven, der Hormone und Elektrolyte.

Schließlich wurde demonstriert, daß der Lipoidgehalt des Blutes bei pharmakologischer Reizung des vegetativen Nervensystems regelmäßig bestimmten Änderungen unterliegt, die nach dem Abklingen des Reizes wieder ausgeglichen werden.

Auf Grund dieser Ergebnisse scheint es notwendig, der Frage nachzugehen, welche Bedeutung den Lipoiden überhaupt für die vegetative Regulation zukommt.

---

[1] Siehe diese Zeitschr. **107**, 759—809. 1928.

Seitdem *Kraus* vegetatives Nervensystem und Zelle als funktionelle Einheit zum vegetativen System zusammengefaßt hat, sind wir gewohnt, jene Mittellage in der Funktion der Organe, welche dem Organismus eigentümlich ist, als eine Resultante des Zusammenspiels verschiedenster Faktoren zu betrachten. Nervöse, hormonale und Elektrolyteinflüsse machen sich gemeinsam an der Zelle geltend und bewirken Änderungen ihres physikalisch-chemischen Gefüges, als deren Ausdruck es zu Funktionsänderungen der Zellen bzw. ganzer Organsysteme kommt. Charakteristisch für diese Veränderungen ist aber, daß sie trotz der Verschiedenartigkeit der genannten Einflüsse in typischer Weise nach zwei streng einander entgegengesetzten Richtungen erfolgen. Die Zelle antwortet also auf alle sie treffenden Reize im wesentlichen mit zwei einheitlichen, charakteristischen, einander entgegengesetzten Reaktionen — und diese Einheitlichkeit verbürgt letzten Endes jene Gleichgewichtslage, welche wir als Ausdruck der antagonistischen vegetativen Regulation der verschiedensten Organe kennen.

Langleys[1] Untersuchungen über das vegetative Nervensystem, die von ihm bis ins einzelne geschaffene Trennung zwischen Sympathicus und Parasympathicus haben uns den nervösen Anteil an dieser Regulation im „vegetativen System" kennengelehrt; er und zahlreiche andere Autoren haben auch die Beteiligung der Hormone an der gegensätzlichen Steuerung der Zelle nachgewiesen und schließlich haben die an die Versuche *J. Loebs* anknüpfenden Experimente von *Kraus* und *Zondek*[2] auch den Elektrolyten eine bedeutsame Rolle an der Erhaltung des quasistationären Gleichgewichts der Zelle zugewiesen. In diese Gruppe von regulativen Faktoren reihen sich nunmehr auch die Lipoide ein, deren antagonistischer Einfluß auf verschiedene vegetative Funktionen in unseren Versuchen gezeigt werden konnte.

Welche Beziehungen bestehen zwischen den Lipoiden und den übrigen vegetativen Regulationsmechanismen? Ist es möglich, die Bedeutung der Lipoide in diesem Regulationssystem noch näher zu definieren?

II. Das physikalisch-chemische Verhalten der Lipoide.

Zur Beantwortung der Frage nach der Bedeutung der Lipoide für die vegetative Regulation ist es notwendig, zunächst das physikalisch-chemische Verhalten der Lipoide, soweit es für die Betrachtung der Zellvorgänge wichtig ist, des näheren zu besprechen.

Die Lipoide haben die Eigenschaft, in wässrigem Milieu vorwiegend (wenn auch vielleicht nicht ausschließlich) kolloidale Zustandsform anzunehmen. Vermöge dieser Kolloidnatur sind sie — und von ihnen

[1] *Langley*, Ergebn. d. Physiol. 2, 818. 1903.
[2] *F. Kraus* und *S. G. Zondek*, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1773.

speziell die hydrophilen Phosphatide — in hervorragendem Maße befähigt, adsorptive und chemische Verbindungen mit Elektrolyten und Nichtelektrolyten einzugehen, sowie, unter dem Einfluß der genannten reversiblen Verbindungen, Wasser unter Quellung aufzunehmen und unter Entquellung abzugeben. Weiterhin stellt ihre Oberfläche den Sitz elektrischer Potentialdifferenzen dar, deren Größe und Richtung je nach dem Elektrolytgehalt und der Art der Phasen wechselt.

Die Lipoide haben außerdem die Tendenz, sich an den Grenzflächen anzureichern. Dies ist für die hydrophilen Phosphatide seit langem bekannt. Für das Cholesterin wäre zu erwarten, daß es als hydrophobes Kolloid keine Tendenz zur Grenzflächenanreicherung aufweist. Daß dies dennoch der Fall ist, ja daß das Cholesterin sogar imstande ist, die Capillaraktivität erheblich zu steigern, liegt in der Tatsache begründet, daß wir es unter physiologischen Verhältnissen niemals allein, sondern stets mit andern Lipoiden, speziell mit Lecithin, innig gemischt vorfinden.

Gerade für das physikalisch-chemische Verhalten ist das Gemisch von Lecithin und Cholesterin von nicht geringer Bedeutung. In derartigen Mischungen beeinflussen sich das hydrophile Lecithin und das hydrophobe Cholesterin gegenseitig. Theoretisch kann entweder eine sensibilisierende Wirkung des hydrophilen Kolloids auf die Flockung des hydrophoben eintreten oder eine schützende Wirkung, d. h. die Empfindlichkeit des hydrophoben Sols wird durch die Gegenwart des hydrophilen mehr oder minder stark herabgesetzt[1].

Bei Gemischen von Cholesterin und Lecithin haben nun *Rona* und *Deutsch*[2] bei verschiedenem Konzentrationsverhältnis fast unabhängig vom p_H eine Schutzwirkung des Lecithins auf die Cholesterinflockung festgestellt. Das Lecithin prägt dem Cholesterin-Lecithingemisch seinen Flockungscharakter auf, der aber selbst wiederum gegenüber dem des reinen Lecithins verändert ist. Es liegt also eine gegenseitige Beeinflussung vor.

Unsere Versuche in der ersten Mitteilung zeigen — wenn wir zunächst einmal von der Oberflächenspannung absehen — daß die durch Calciumchlorid hervorgerufene Flockung des Gemischs von einem bestimmten Cholesteringehalt ab bei niedrigeren Elektrolytkonzentrationen eintritt. Die gegenseitige Beeinflussung der beiden Kolloide liegt also darin, daß — da auch in unseren Versuchen der Flockungstyp des Gemisches dem des hydrophilen Lecithins nahesteht — das Lecithin als Schutzkolloid für das Cholesterin fungiert, andererseits aber durch das Cholesterin in seinem Verhalten Elektrolyten gegenüber empfindlicher gemacht wird. Ein Kolloidgemisch von Lecithin und Cholesterin

[1] Vgl. *Freundlich*, Capillarchemie. S. 799ff.

[2] *Rona* und *Deutsch*, Biochem. Zeitschr. **171**, 89. 1926.

eichnet sich also zunächst einmal dadurch aus, daß es hydrophilen ˈharakter hat und eine gesteigerte Elektrolytempfindlichkeit aufweist.

Das Vorwiegen des hydrophilen Charakters des Gemisches ist für die Deutung der bei der Elektrolytwirkung in Frage kommenden Phänonene von großem Interesse. Nach den Untersuchungen von *Kruyt*[1] sowie *Freundlich* und *Scholz*[2] kommt für die Beständigkeit der hydrophilen Sole neben dem capillarelektrischen Einfluß, also der durch Ladung bedingten Beständigkeit, wie sie ausgeprägt bei hydrophoben Solen llein zutage tritt, die Hydratation bzw. Solvatation in Frage. Wird also in hydrophiles Sol durch einen geringen Elektrolytzusatz entladen, so vird durch die Hydratation noch eine gewisse Beständigkeit gewahrt.

Nun befinden sich aber nach *Wo. Ostwald* und *Mündler*[3] die Micellen ydrophiler Sole noch nicht in ihrem endgültigen Quellungszustand. Es ist vielmehr die Annahme wahrscheinlich, daß ein chemisches Gleichgewicht zwischen ihnen und den Wassermolekülen besteht, das durch lie Elektrolyte, die selbst hydratisiert sind, verschoben wird. In dem Cholesterin-Lecithingemisch, das in seinem kolloidchemischen Verhalten ydrophilen Charakter trägt, werden also die Elektrolyte nicht nur auf lie Ladungs-, sondern auch auf die Quellungsverhältnisse einen betimmten Einfluß ausüben, und zwar auf letztere in dem Sinne, daß sie las Quellungsvermögen der Lipoide gegenüber demjenigen in rein wäßigen Lösungen beschränken.

Der hydrophile Charakter und das starke Vorherrschen von Hydraationseinflüssen kommt ja selbstverständlich auch dem Lecithinsol llein zu (vgl. *Neuschlosz*[4], *Freundlich*[5]). Die Bedeutung der Anwesenheit les Cholesterins im Gemisch scheint uns, wie wir wohl aus der größeren Empfindlichkeit Elektrolyten gegenüber bei steigendem Cholesteringehalt schließen dürfen, darin zu liegen, daß dadurch ebenfalls eine Beschränkung der Hydratation sich geltend macht und die Ladungseinflüsse stärker in die Erscheinung treten.

Wie nahe die Beziehungen zwischen Elektrolytwirkung, Quellung und der wechselseitigen kolloidalen Beeinflussung von Lecithin und Cholesterin sind, geht auch aus ultramikroskopischen Untersuchungen von K. *Hattori*[6] hervor. Der Autor konnte zeigen, daß das Cholesterin sich ls disperse Phase in Lecithin als Dispersionsmittel löst, daß aber der Grad der Lösung in inniger Abhängigkeit steht zu der Quellung des

---

[1] *Kruyt*, Kolloid-Zeitschr. **31**, 338. 1922.

[2] *Freundlich* und *Scholz*, Kolloidchem. Beih. und *Freundlich*, Capillarchemie S. 12, 11, 1923.

[3] *Wo. Ostwald* und *Mündler*, Kolloid-Zeitschr. **24**, 7. 1919; vgl. auch *Freundlich*, l. c. S. 758 u. 793.

[4] *Neuschlosz*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **181**, 17. 1920.

[5] *Freundlich*, l. c. S. 890.

[6] *Hattori*, Biochem. Zeitschr. **119**, 45. 1921.

Lecithins. Lecithin quillt in destilliertem Wasser sehr stark, während es in physiologischer Kochsalzlösung nur bis zu einer gewissen Grenze quillt. Setzt man zu einem Lecithin-Cholesteringemisch destilliertes Wasser hinzu, so tritt eine völlige Entmischung von Lecithin und Cholesterin ein. Diese bleibt aber aus, wenn man physiologische Kochsalzlösung zusetzt. Weiterhin beobachtete der Autor, daß Gemische von Cholesterin und Lecithin um so mehr quellen, je mehr das Lecithin dem Cholesterin gegenüber überwiegt. Das Cholesterin wirkt demnach quellungshemmend auf das Lecithin, und zwar je mehr Cholesterin darin ist — eine Auffassung, die auch auf Grund unserer Versuche berechtigt erscheint.

Damit ist aber die Bedeutung der Cholesterinanwesenheit im Gemisch keineswegs erschöpft. Vielmehr übt das Cholesterin auf die Massenaufteilung des Lecithins sicherlich auch einen maßgebenden Einfluß aus. Das geht bereits aus der in unseren Versuchen beobachteten stärkeren Capillaraktivität des Gemisches bei steigendem Cholesterinzusatz hervor. Wir finden weiterhin eine wertvolle Stütze für diese Auffassung in der Arbeit von *Degkwitz* und *Zoelch*[1], die den fördernden Einfluß von Cholesterin auf die Massenaufteilung des Fettes, den Grad seiner Emulgierung und die Größe seiner Oberfläche zeigen konnten.

Die Bedeutung des kolloidalen Gemisches von Lecithin und Cholesterin besteht also kurz zusammengefaßt darin, daß die gegenseitige Beeinflussung der beiden Lipoide einmal eine große Empfindlichkeit dieses Gemisches gegenüber Elektrolyten bedingt, weiter aber das Cholesterin das Lecithin an übermäßiger Quellung verhindert und für die Massenaufteilung des Lecithins einen bestimmenden Einfluß ausübt. Durch Vermischen des capillarinaktiven Cholesterins mit dem capillaraktiven Lecithin entsteht ein neuer Kolloidkomplex mit wesentlich stärkerer Capillaraktivität, als dem Lecithin allein zukommt.

Diesen allgemeinen physikalisch-chemischen Betrachtungen reiht sich das an, was wir in unseren Versuchen über die Veränderung des physikalisch-chemischen Zustands von Lecithin-Cholesteringemischen durch Elektrolyte und Hormone gefunden haben. Es ist ein Ionenantagonismus an diesen Gemischen zu beobachten insofern, als bei einem bestimmten Mischungsverhältnis die Oberflächenspannung durch Ca und K, durch H und OH, sowie durch Adrenalin und Cholin antagonistisch beeinflußt wird. Die Wirkung von Adrenalin und Cholin ist an bestimmte Elektrolytmischungen gebunden. Es können paradoxe Wirkungen der Hormone durch Veränderungen im Elektrolytgehalt hervorgerufen werden (vgl. Mitt. I).

---

[1] *Degkwitz* und *Zoelch*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 35, S. 1572.

III. Die allgemeine Bedeutung der Lipoide für die Zellfunktion.

Es bedurfte dieser ausführlichen Besprechung des physikalisch-chemischen Verhaltens der Lipoide für das Verständnis ihrer Beziehungen zur Zellfunktion. Die Lipoide sind in sämtlichen tierischen Zellen, und zwar in inniger Mischung der einzelnen Fraktionen, nachgewiesen worden. Dies allein schon deutet darauf hin, daß ihnen ein wesentlicher Anteil am Zellgeschehen zukommt. Die Tatsache, daß die Lipoide im wäßrigen Milieu vorwiegend in kolloidaler Form auftreten und ihre Oberfläche den Sitz elektrischer Potentialdifferenzen darstellt, weist auf enge Beziehungen zur Protoplasmadynamik (Kathaphorese-Elektroendosmose und — im Zusammenhang damit — Membranhydratation).

Was es für die Zellreaktion bedeutet, daß gerade ein Gemisch von Lecithin und Cholesterin eine so ausgesprochene Tendenz hat, sich an den Grenzflächen anzureichern, erhellt wohl aus der einfachen Überlegung, daß die auf die verschiedenartigsten Reize, wie Nerv, Hormon und Elektrolyteinflüsse hin erfolgenden Veränderungen an der Zelle sich zunächst in den Zellgrenzflächen selbst geltend machen müssen. Es ist dabei ganz gleichgültig, ob wir uns die Zellgrenzflächen als eine Membran, wie das *Overton* und *Meyer* für die Lipoide annehmen, oder aber als ein ungeheures, kolloidales Oberflächensystem, das aus fein verteilten kolloidalen Teilchen besteht, vorstellen, immer werden sich die ersten reaktiven Vorgänge in den in der Oberfläche angereicherten Schichten abspielen müssen. Vermöge ihrer Tendenz, sich an den Grenzflächen anzureichern, werden also die Lipoide an diesen ersten reaktiven Vorgängen in irgendeiner Weise besonders beteiligt sein müssen.

Während eine Reihe der in den Organismen statthabenden Prozesse auch dann zu beobachten ist, wenn man das physiko-chemische Gefüge lebender Zellen zerstört — z. B. hydrolytische Spaltungen von Eiweiß, Fett und Polysacchariden, gewisse durch Fermente bewirkte Oxydationen — sind andere wiederum mit der Kolloidstruktur und speziell mit der dadurch bedingten Grenzflächenbildung aufs innigste verknüpft (der wesentlichste Teil der Atmung[1], alle höhergradigen Eiweißsynthesen). Hingewiesen wurde auch bereits auf die Bedeutung der Oberflächenschichten für die Wasserbindung und den Wasserwechsel der Zellen und Gewebe, für Adsorptionsphänomene und andere elektrodynamische Vorgänge. Für all diese elementaren Lebenserscheinungen ist also die Strukturentfaltung des Protoplasmas mit den an den Oberflächen wirksam werdenden Grenzflächenkräften in ganz besonderem Maße in Betracht zu ziehen. Richtung und Ausmaß der genannten Prozesse — die ja während des Lebens diskontinuierlich verlaufen, einer

[1] Vgl. *Batelli* und *Stern*, Ergebn. d. Physiol. **12**, 96. 1912. — *Warburg*, Ergebn. d. Physiol. **14**, 253. 1914 und Biochem. Zeitschr. **119**, 134. 1921.

gewissen Rhythmik unterliegen — haben ihr Korrelat in physikalisch-chemischen Änderungen der Protoplasmastruktur, wobei in erster Linie an Änderungen des Dispersionsgrades des kolloidalen Substrates zu denken ist[1].

Einen Maßstab für die Beurteilung derartiger struktureller Alterationen besitzen wir in dem Studium der Oberflächenspannung. Unter der Oberflächenspannung verstehen wir die auf die Oberflächeneinheit bezogene freie Oberflächenenergie. Diese Definition sagt aus, daß Änderungen der Oberflächenspannung notwendig zu entsprechenden Differenzen der freien Oberflächenkräfte führen müssen. Auf das kolloidale Substrat der Zellen bezogen bedeutet das nach dem oben Gesagten, daß mit den Schwankungen der Grenzflächenspannung wesentliche Unterschiede in dem Ablauf der Lebensprozesse und somit in der Funktion der Zellen und Organe verknüpft sind. Tatsächlich haben sich derartige Beziehungen zwischen Oberflächenspannung und vitalen Phänomenen speziell im Bereich des vegetativen Systems auch experimentell direkt erweisen lassen. *Macallum*[2] hat in eingehenden Untersuchungen die Bedeutung der Oberflächenspannung für die contractile Wirkung des Protoplasmas der glatten und quergestreiften Muskelfasern, für die Drüsensekretion, die Darmresorption, die Entstehung und Fortpflanzung der Nervenimpulse und die Prozesse der Zellteilung dargelegt.

Bedeutet also die Anreicherung der Lipoide in den Zellgrenzflächen die Voraussetzung für ihre etwaige aktive Beteiligung an den vitalen Prozessen überhaupt, so wird — wie weiter unten noch auszuführen ist — ihre Eigenschaft der Oberflächenspannungsänderung auf verschiedene auch physiologischerweise wirksame Reize sie in besonderer Weise befähigt erscheinen lassen, an den vegetativen Regulationsvorgängen teilzunehmen.

Durch ihre nahe Beziehung zur Substanz des Nervensystems stellen die Lipoide außerdem ein bedeutsames Bindeglied zwischen Nervensystem und Zelle dar. Ausdruck dieser Beziehung ist bereits ihre quantitative Beteiligung am Aufbau der Substanz des zentralen Nervensystems und der intraduralen Nerven: ca. 50% der Trockensubstanz des Gehirns und der intraduralen Nerven bestehen aus Lipoiden, gegenüber einem Lipoidgehalt von ca. 4% der Muskelzelle, von ca. 8% der Leberzelle usw.

Neben dieser quantitativen ist ihre funktionelle Bedeutung vor allem durch die Arbeiten von *Hirschberg* und *Winterstein*[3] für den Stoffwechsel

[1] Vgl. *J. Loeb*, Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen.

[2] *Macallum*, Oberflächenspannung und Lebenserscheinungen. Ergebn. d. Physiol. **11**, 602. 1911.

[3] *Hirschberg* und *Winterstein*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **108**; vgl. hierzu Übersichtsreferat *G. Peritz*, Der Stoffwechsel des Nervensystems. *Oppenheim*, Handbuch der Biochemie.

les Zentralnervensystems und der peripheren Nerven erwiesen worden. Die Autoren konnten zeigen, daß der Stickstoffumsatz der nervösen Elemente durch Lipoidzusatz hochgradig beeinflußt werden kann.

Damit ist es über allen Zweifel erhaben, daß den Lipoiden ganz allgemein eine sehr wichtige Bedeutung für die Zellfunktion zukommt.

IV. Die spezielle Bedeutung der Lipoide für vegetative Vorgänge.

Wir wollen jetzt die Frage prüfen, ob es möglich ist, auf Grund des bisher Besprochenen und auf Grund unserer Untersuchungen die Bedeutung der Lipoide für vegetative Zellvorgänge zu erfassen.

Überblicken wir die Gesamtheit der das vegetative System ausmachenden Faktoren, so haben wir nach *Kraus* und *Zondek*[1] einerseits eine Ganzheit von physikalisch-chemischen und chemischen Komponenten (Grenzflächen, Elektrolyte, Puffer, Hormone, exogene und endogene Reizstoffe und Gifte, bestimmte Fermente) und andererseits den alles dies zusammenfassenden und beherrschenden vegetativen Nerven zu unterscheiden.

Wir werden uns im wesentlichen mit der Auswirkung vegetativer Erregungen in dem erstgenannten Anteil zu beschäftigen haben, womit jedoch nicht gesagt sein soll, daß dieser die Rolle der Lipoide für die vegetative Regulation allein ausschöpft. Vielmehr sind unsere Kenntnisse über die funktionelle Bedeutung der Lipoide für die Nervenerregung noch zu unvollkommen, um darüber Wesentliches aussagen zu können.

Zum besseren Verständnis des folgenden wollen wir das Ergebnis dieser Betrachtung vorwegnehmen. *Wir stellen die These auf, daß die Lipoide das Substrat der Zelle darstellen, dessen Zustandsänderung durch nervöse, hormonale und Elektrolyteinflüsse die typische Reaktionsweise der vegetativen Zellen bedingt.*

Bereits durch *Langleys*[2] Untersuchungen stand es fest, daß die Wirkung der vegetativen Hormone und Gifte nicht durch Reizung der Nervenendigungen zustande kommt, sondern daß der Angriffspunkt weiter peripherwärts zu suchen ist, da charakteristische Zellfunktionsänderungen durch hormonale und Giftwirkung auch nach Degeneration der vegetativen Nerven zu beobachten sind.

Weil aber das Adrenalin nach Apocodeinvorbehandlung das Erfolgsorgan nicht beeinflußt, während Bariumchlorid auch dann noch eine Muskelkontraktion hervorruft, nahm *Langley* an, daß die vegetativen Gifte auf eine Zwischensubstanz zwischen Nerv und Erfolgsorgan, die sog. Myoneuraljunktion bzw. Neurocellularjunktion einwirken.

---

[1] *Kraus* und *Zondek*, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1773.
[2] *Langley*, l. c.

Eine derartige hypothetische Zwischensubstanz hat sich aus den verschiedensten Gründen — wir erinnern an Versuche *Loewis* über hormonale Übertragbarkeit der Nervenwirkung, ferner an die Tatsache, daß es antagonistische Wirkungen vegetativer Gifte bei Organismen gibt, die gar kein vegetatives Nervensystem besitzen — als unwahrscheinlich erwiesen, und die Annahme einer direkten Wirkung von Nerv und Hormon auf die Zelle selbst gewinnt immer mehr an Boden.

In jeder Zelle muß demnach eine Substanz anzutreffen sein, die durch die vegetativen Einflüsse irgendwie verändert wird. Es ist denkbar, ja sogar wahrscheinlich, daß alle Zellen die gleiche Reaktionssubstanz, wenn wir so sagen dürfen, enthalten und daß die verschiedenen spezifischen Funktionen der Zelle erst durch Zustandsänderungen dieser Substanz eingeleitet werden.

Könnten die Lipoide diese Reaktionssubstanz darstellen? Wie schon erwähnt, sind sie im Gegensatz zu den meisten anderen organischen Stoffen in jeder vegetativen Zelle anzutreffen.

Ihr physikalisch-chemisches Verhalten ermöglicht, wie oben gezeigt, das Auftreten von Potentialdifferenzen, die für das Zustandekommen der Protoplasmadynamik unerläßlich und damit ein wesentlicher Bestandteil der im vegetativen System sich abspielenden vegetativen Vorgänge sind.

Weiter erscheinen die Lipoide durch ihre Capillaraktivität und die damit verbundene Anreicherung an den Grenzflächen der Zellen besonders geeignet für die ihnen zugeschriebene Rolle im vegetativen System.

Halten wir an der Tendenz der Lipoide zur Anreicherung in den Zellgrenzflächen fest, so wäre es naheliegend, zu glauben, daß es in der Zelloberfläche durch die Elektrolyte und Hormone und damit auch durch die vegetativen Nerven zu gegensätzlichen Änderungen der Oberflächenspannung der Lipoide kommt.

Seit den Untersuchungen von *Ringer* und *J. Loeb* ist ja nicht mehr daran zu zweifeln, daß das Leben der vegetativen Zelle nur dann garantiert ist, wenn sie sich in einer Lösung ein- und mehrwertiger Elektrolyte befindet. Die Autoren haben den Ionenantagonismus entdeckt, der besagt, daß die ein- und mehrwertigen Ionen jedes für sich das Leben der Zelle vernichten, bei einem bestimmten Mischungsverhältnis der ein- und mehrwertigen Ionen jedoch optimale Lebensbedingungen für die Zelle gegeben sind. In kaliumreichem Meerwasser quillt das Seeigelei, um schließlich zu platzen, in calciumreichem Meerwasser schrumpft es und geht ebenfalls zugrunde.

Die Vernichtung des Lebens der Zelle durch die einzelnen Elektrolyte geht mit extremen Änderungen der Oberflächenspannung einher, und ebenso extreme Änderungen der Oberflächenspannung durch die gleichen

Elektrolyte können wir im Modellversuch, wie unsere Versuche gelehrt haben, an den die Grenzflächen der Zellen bildenden Lipoide beobachten.

Sollte nicht durch die Übertragung der Modellversuche auf das Zellgeschehen die langgesuchte Deutung des für chemische Begriffe völlig unverständlichen Ionen-Antagonismus gegeben sein?

Die im Modellversuch von uns gefundene antagonistische Beeinflussung der Oberflächenspannung von Lipoidgemischen könnte aber nur dann auf das Zellgeschehen übertragen werden, wenn Änderungen der Oberflächenspannung zwangsläufig mit Änderungen der gesamten Kolloidstruktur verbunden sind.

Auf die — zum Teil unübersichtlichen — theoretischen Beziehungen zwischen Kolloidstruktur und Oberflächenspannung einzugehen, ist hier nicht der Ort; wir verweisen auf die diesbezüglichen Ausführungen von *Kraus*[1].

Für uns kommt es darauf an, zu prüfen, mit welchen praktischen Folgen bei Änderung der Oberflächenspannung für die Kolloidstruktur zu rechnen ist.

Nach dem oben Ausgeführten sind Beziehungen gegeben einmal bezüglich der Lösungsverhältnisse (Verminderung der Oberflächenspannung begünstigt Mischung und Lösung), weiterhin bezüglich der Ladung (Verminderung oder Erhöhung der Oberflächenspannung als Ausdruck gesteigerter oder herabgeminderter Ladung) und schließlich der Dispersität (Abnahme der Oberflächenspannung bei gesteigerter Dispersität). Damit im Zusammenhang stehen Quellungs- und Entquellungsvorgänge, ganz unabhängig davon, ob wir uns diese mit *Katz*[2] als Lösungsphänomene oder mit *Freundlich*[3] als Adsorptionsvorgänge vorstellen.

Aus diesen Ausführungen ergibt sich, daß jede Änderung der Kolloidstruktur mit einer Änderung der Oberflächenspannung einhergeht und umgekehrt ist das gleiche der Fall. Wir sind demnach durchaus berechtigt, die Unterschiede in der Oberflächenspannung als Ausdruck verschiedenartigster physikalisch-chemischer Änderungen der Kolloide zu betrachten.

Die von uns beobachtete gegensätzliche Beeinflussung der Oberflächenspannung der Lipoidgemische durch Kalium, OH-Ionen und Cholin einerseits, durch Calcium, H-Ionen und Adrenalin andererseits muß demnach so gedeutet werden, daß es bei den Einwirkungen dieser Substanzen zu entsprechenden gegensätzlichen Änderungen der kolloidalen Struktur der Lipoide kommt. In diesem Sinne spricht auch die Tatsache, daß die durch Calcium- und H-Ionen bewirkten Koagulationen

---

[1] *F. Kraus*, Insuffizienz des Kreislaufapparates. In Kraus-Brugsch. Bd. 4, S. 133ff.

[2] *Katz*, zit. nach *Freundlich*, l. c. S. 920ff.

[3] *Freundlich*, Ebenda.

des Gemisches durch Kalium und OH-Ionen wieder reversibel gemacht werden können.

Längst hat man angenommen, daß die Nerven-, Hormon-, Elektrolyt und Giftwirkungen im vegetativen System in einer irgendwie gearteten reversiblen gegensätzlichen kolloidalen Zustandsänderung des Protoplasmas bestehen. Wenn es uns nun gelungen ist, für den Kolloidzustand der Lipoide die gleiche Abhängigkeit von Hormon- und Elektrolytwirkung zu erweisen, so liegt es nahe, anzunehmen, daß die Protoplasma*lipoide* es sind, an denen vegetative Erregungen und Hemmungen sich auswirken. Durch die auf diese Weise hervorgerufenen Änderungen der Kolloidstruktur und die damit verknüpften dynamischen Prozesse (Protoplasmaströmung, Änderung des Quellungsgrades, Adsorptionsverschiebungen, Verteilungsänderung der Elektrolyte, Änderung der Oberflächengröße) würde es zur antagonistischen Beeinflussung der — wie oben betont — eng davon abhängigen elementaren Lebenserscheinungen kommen.

Eine sehr wesentliche Stütze findet diese Auffassung weiter darin, daß in unseren Modellversuchen an Lipoidgesmischen zum ersten Male eine weitgehende Analogie zu der in Physiologie und Pathologie so wichtigen Erscheinung der paradoxen Wirkung vegetativer Gifte gezeigt werden konnte. So sind wir in der Lage, diese bisher ganz unerklärliche Erscheinung unserem Verständnis näherzubringen.

Wir wissen, daß z. B. das Adrenalin, das unter physiologischen Bedingungen so wirkt wie eine sympathische Erregung, unter gewissen Bedingungen eine Zustandsänderung hervorzurufen vermag, die der parasympathischen Erregung völlig gleicht. Das mit einem Überschuß von Kalium vorbehandelte Straubsche Froschherz reagiert z. B. auf das sympathicotrope Adrenalin diastolisch, der Patient, bei dem eine Verschiebung im vegetativen System zugunsten des Parasympathicus eingetreten ist, reagiert auf Adrenalin mit einer Blutdrucksenkung.

Allgemein gesprochen kann man sagen: Ein Gewebe, das sich in einem der parasympathischen Erregung entsprechenden Zustand befindet, reagiert paradox auf solche Substanzen, die normalerweise einen der sympathischen Erregung entsprechenden Zustand hervorrufen, und ein in einem der sympathischen Erregung entsprechenden Zustand befindliches Gewebe reagiert paradox auf normalerweise einen parasympathischen Erregungszustand hervorrufende Substanzen.

Zahlreich sind die Deutungen, die zur Erklärung dieses Phänomens herangezogen worden sind. So erinnern wir an die Auffassung, daß in jedem sympathischen und parasympathischen Nerven fördernde und hemmende Fasern enthalten sind, daß also jede vegetative Zelle des Erfolgsorgans 4fach innerviert ist, und daß normalerweise z. B. das Adrenalin nur die fördernden sympathischen Nerven erregt bzw. nur die Wirkung auf

die fördernden Nerven in Erscheinung tritt, während unter den genannten unphysiologischen Bedingungen die Wirkung auf die hemmenden Fasern zum Vorschein kommt. Diese sowie alle anderen Deutungen entbehren völlig jeder experimentellen Grundlage und sind rein hypothetisch.

Unsere Modellversuche zeigen das Zustandekommen z. B. paradoxer Adrenalinwirkungen unter den gleichen Verhältnissen, wie wir sie am biologischen Objekt wiederfinden. Während Adrenalin im allgemeinen die Oberflächenspannung unseres Lecithin-Cholesterin-Ringergemisches herabsetzt, bewirkt vorheriger Kaliumzusatz eine paradoxe Wirkung des Adrenalins, eine Oberflächenspannungserhöhung.

Diese Tatsache bringt uns dem Verständnis der paradoxen Wirkungen einen ganzen Schritt näher. Wie wir schon weiter oben gesagt haben, greifen die vegetativen Gifte überhaupt nicht an den Nerven, sondern an den Zellen an. Sie wirken unter physiologischen Bedingungen ebenso wie die Nervenreizung, aber ihre Wirkung ist nicht an die typische Nervenwirkung gebunden, sondern an die Verhältnisse, die sie in der Zelle antreffen. Da im Modellversuch der physikalisch-chemische Zustand der Lipoide von dem Verhältnis der Elektrolyte abhängt, und die gleichen Änderungen im Elektrolytverhältnis, die im biologischen Versuch eine paradoxe Wirkung der vegetativen Gifte bedingen, auch im Modellversuch zu paradoxen Wirkungen der vegetativen Gifte führen, erscheint uns dies für unsere Theorie von besonderer Bedeutung.

Die von uns mitgeteilte Auffassung vom Wesen der vegetativen Erregung als einer Änderung der Kolloidstruktur der in den Grenzflächen angereicherten Lipoide kommt dem von *Hoeber*[1] auf Grund zahlreicher Untersuchungen am biologischen Objekt präzisierten Standpunkt sehr nahe, daß zwischen der Erregbarkeit überhaupt und dem Kolloidzustand der erregbaren Gebilde ein inniger Zusammenhang bestehe. Auch *Hoeber* kommt im Verfolg eigener Versuche und unter weitgehender Berücksichtigung der vorliegenden Literatur zur Auffassung, „daß die Plasmahaut kein totes Gebilde ist, sondern ein Organ der Zellen, das sich an den Lebensprozessen beteiligt“. Nach ihm stellt weiterhin „die Erregung einen Membranvorgang dar, der durch eine Änderung der Ionenkonzentration in unmittelbarer Nachbarschaft der Membran ausgelöst wird und in einer kolloidalen Zustandsänderung besteht, die mit Steigerung der Permeabilität einhergeht; dieser Vorgang ist reversibel“.

Eine weitere nahe Beziehung hat die von uns gegebene Deutung zu der Auffassung *Traubes*[2] über die Bedeutung der Oberflächenspannung für den Erregungsvorgang, aus dessen Ausführungen wir hier einige charakteristische Stellen anführen wollen:

---

[1] Vgl. hierzu ausführlich *Hoeber*, Physikalische Chemie der Zellen und Gewebe. 5. Aufl. S. 587ff. (daselbst Literatur); ferner *Hoeber*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 28, S. 1337. [2] *Traube*, Jahresber. f. ärztl. Fortbild. 1926.

„Jede Veränderung der Oberflächenspannung einer Körperzelle in einem wie im anderen Sinne muß mit erheblichen Reizwirkungen verbunden sein, namentlich deshalb, weil die Adsorptions- sowie Permeabilitätsphänomene, die Flockungsgrößen, die Lipoidlöslichkeit, sowie die Verdrängung der Ionen aus den Zellwänden in engster Beziehung zur Oberflächenaktivität stehen.“ „Von erheblicher Bedeutung sind die quellenden und entquellenden Wirkungen verschiedenster Stoffe auf Membranen, denn die von dem Quellungsgrad abhängige Durchlässigkeit von Membranen ist in erster Linie maßgebend für die Intensität der Vorgänge, welche sich in den Zellen und Zellverbänden abspielen. Das Verhalten von Ionen, wie Kalium bzw. Calcium im Organismus in bezug auf die Permeabilitätsprobleme, ist vor allem auf die quellenden und entquellenden Wirkungen dieser Ionen zurückzuführen.“

Die Auffassungen der genannten Autoren lassen sich also dahin zusammenfassen, daß reversible kolloidale Zustandsänderungen der Protoplasmakolloide für den Erregungsvorgang überhaupt entscheidend sein werden. Wenn nun auch auf Grund unserer Versuche die Wahrscheinlichkeit gegeben ist, daß es sich dabei um kolloidale Zustandsänderung speziell der in den Zellgrenzflächen angereicherten Lipoide handelt, so ist damit noch keineswegs gesagt, daß es bei den in Frage kommenden Vorgängen in der Zelle nur zu Strukturänderungen der Lipoide allein kommt. Vielmehr besteht durchaus die Möglichkeit, daß auch die Eiweißkörper in ihrem kolloidchemischen Verhalten dabei eine Rolle spielen werden. Zunächst ist dabei einmal zu bedenken, daß das physikalisch-chemische Verhalten der Lipoide durch die Anwesenheit von Eiweißkörpern verändert werden kann. Auf das Vorhandensein von Lipoideiweißkomplexen haben bereits *A. Mayer* und *Terroine*[1] hingewiesen — Wechselbeziehungen stellten auch *Handovsky* und *Wagner*[2] zwischen Lecithin- und Globulinfällbarkeit fest, *Feinschmidt*[3] zeigte Veränderungen der Lecithinflockung durch Serumzusatz und *Mond*[4] fand eine Verschiebung des Flockungsmaximums von Lecithin ins Alkalischere durch Albumin- bzw. Globulinzusatz. Auf Beziehungen zwischen physikalisch-chemischem Zustand von Cholesterin zu Eiweißbestandteilen im Serum weisen die Untersuchungen *Handovskys*[5], der zeigte, daß die Menge des ausschüttelbaren Cholesterins um so größer ist, je euglobulinärmer bzw. albuminreicher das Serum ist.

---

[1] *A. Mayer* et *Terroine*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **62**, 398 u. 793. 1907.

[2] *Handovsky* und *Wagner*, Biochem. Zeitschr. **31**, 32. 1911.

[3] *Feinschmidt*, Biochem. Zeitschr. **38**, 244. 1912.

[4] *Mond*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **197**, 574. 1922.

[5] *Handovsky*, Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 768.

Es ist also wohl mit der Möglichkeit zu rechnen, daß das physikalisch-
iemische Verhalten der Lipoide in der Zelle durch die Anwesenheit
on Eiweißkörpern modifiziert werden kann. Welche Rolle den Eiweiß-
örpern im einzelnen dabei zukommt, ist einstweilen noch gar nicht zu
bersehen. Für unsere Fragestellung wäre natürlich eine Entscheidung
ber die Bedeutung der Eiweißkörper für die physikalisch-chemischen
nderungen der Lipoide von großer Wichtigkeit: Unsere Modellversuche
eziehen sich ja nur auf Gemische von Lipoiden allein und die Über-
agung der gefundenen kolloidchemischen Analogien auf das Verhalten
er Zelle ist insofern nur mit einer gewissen Reserve möglich. Aller-
ings sind wir nicht auf die Modellversuche allein angewiesen, son-
ern besitzen in unsern Experimenten über die biologischen Wirkungen
er Lipoide und in zahlreichen in der Literatur niedergelegten Daten
ber die Bedeutung der Lipoide für die vitale Funktion der Organe
ne wesentliche Stütze für die oben ausgesprochene Deutungsmöglich-
eit. Wir werden auf diesen Punkt später noch zurückkommen müssen.

Aber wenn wir auch von den von uns gezeigten biologischen Wir-
ungen absehen, lassen sich viele andere Momente für die Auffassung
nführen, daß es im wesentlichen wohl die Lipoide sind, welche bei den
ynamischen Grenzflächenvorgängen beteiligt sind. So kommt *Lillie*[1]
— auf dessen ausführliche diesbezügliche Erörterungen wir verweisen —
uf Grund zahlreicher Versuche am biologischen Objekt zu der Auffassung,
aß die Eiweißkörper als die relativ stabileren Substanzen gewisser-
naßen das dauernde strukturelle Substrat der Zelle abgeben, während
ie Grenzflächenveränderungen im wesentlichen von Änderungen der
poiden Bestandteile abhängig sind. Ob und inwieweit die Eiweiß-
örper das Verhalten der Lipoide auch modifizieren werden — die be-
ierkenswerte Analogie des Verhaltens der Lipoide im Modellversuch
lektrolyten und vegetativ erregenden Mitteln gegenüber mit der Reak-
onsweise der Zelle bleibt bestehen und sie gibt uns das Recht, speziell
en physikalisch-chemischen Änderungen der Lipoide einen bedeutsamen
nteil an dem bei den Erregungsvorgängen statthabenden Änderungen
ı der Zelle zuzuweisen.

Diese Deutung enthebt uns einmal der Notwendigkeit, die — sehr
ypothetische — Myoneuraljunktion *Langleys* für die bei der vegetativen
rregung vorhandenen Funktionsänderungen der Zellen heranzuziehen,
e gibt uns andererseits eine inhaltsreichere Vorstellung von den dabei
ı Frage kommenden Vorgängen: *Es ist das Zusammenspiel der ver-
hiedensten Faktoren (Elektrolyte, Hormone, Gifte usw.) mit den in den
renzflächen der Zellen angereicherten Kolloiden und speziell den Lipo-
len, welche die periphere, vegetative Regulation ausmachen. Koagula-
ons- und Peptisationsvorgänge, Quellung und Entquellung, Änderungen*

[1] *Lillie*, Protoplasmatic and nervous action. Univ. of Chigaco press 1923.

der Oberflächenspannung in jeweils entgegengesetztem Sinne sind das physikalisch-chemische Korrelat der antagonistischen Funktionseinstellung der Zelle.

Diese Vorstellung, die so sehr in ihren wesentlichen Punkten mit unzähligen Erfahrungen am biologischen Objekt übereinstimmt, wird vielleicht noch vertieft durch eine sehr ansprechende, speziell auf dem Studium der antagonistischen Salzwirkung aufgebaute Theorie der Gleichgewichtsregulation des Protoplasmas, die von *Clowes*[1] gegeben worden ist. Sie basiert auf Untersuchungen, welche sich mit Emulsionen von Öl und Wasser beschäftigen. *Wo. Ostwald*[2] hatte gezeigt, daß bei der Vermengung von Öl und Wasser zwei verschiedene Emulsionstypen auftreten können. Es bildet entweder Öl die disperse Phase und Wasser das Dispersionsmittel, d. i. die häufigere Öl-Wasseremulsion (wie z. B. bei der Milch), oder es kann das Öl als geschlossene und Wasser als disperse Phase auftreten: Wasser-Ölemulsion (wie z. B. bei der Butter). Durch Wahl bestimmter Emulgatoren lassen sich nun Emulsionen der einen oder anderen Art herstellen (vgl. hierzu die ausführliche Zusammenfassung *Claytons*[3]).

Auf diesen Tatsachen aufbauend, konnte *Clowes* in eingehenden Untersuchungen zeigen, daß man durch Zusatz von Elektrolyten einen Emulsionstyp in den anderen umwandeln kann. Er verwandte hierzu Emulsionen, welche gleiche Volumina Wasser und Olivenöl enthielten; in letzterem war eine gewisse Menge von Ölsäure enthalten. Durch Schütteln mit Calciumsalzen läßt sich eine Öl-Wasseremulsion in eine Wasser-Ölemulsion umwandeln; Schütteln mit einer ausreichenden Menge NaOH stellt die ursprüngliche Form wieder her. Diese Phasenumkehr ist im wesentlichen auf die Bildung verschiedenartiger Seifen als Emulgatoren zurückzuführen, und zwar entstehen, je nachdem es sich um Seifen ein- oder mehrwertiger Kationen handelt, Öl-Wasser- oder Wasser-Ölemulsionen. *Clowes* erblickt in diesem Verhalten der Emulsionen von Öl und Wasser eine vollständige Analogie zu der Reaktion des Protoplasmas auf ein- und mehrwertige Kationen und glaubt, daß bei der biologischen Salzwirkung ähnliche Phasenumkehrungen im Protoplasma statthaben und das gegensätzliche Verhalten der Zellen Elektrolyten gegenüber erklären.

Gegen diese Übertragung der Beobachtungen *Clowes* an Emulsionen hat *Seifriz*[4] mit Recht eingewandt, daß im Protoplasma eine Reihe anderer Körper als Emulgatoren wirksam sein können, wie Eiweißkörper und Lipoide, und daß die entstehenden Emulsionen — sofern man das

---

[1] *Clowes*, Journ. of physiol. chem. **20**, 407. 1916.
[2] *Wo. Ostwald*, Kolloid-Zeitschr. **6**, 103. 1910.
[3] *Clayton*, Die Theorie der Emulsionen und der Emulgierung. Springer 1924.
[4] *W. Seifriz*, Americ. journ. of physiol. **66**, 124. 1923.

Protoplasma überhaupt als Emulsionssystem auffassen darf — durchaus nicht umkehrbar sein müßten. In der Tat konnte *Seifriz* an verschiedenen Emulsionen von Öl und Wasser zeigen, daß bei Verwendung bestimmter Eiweißkörper keine Umkehrbarkeit der Emulsionen eintritt und daß von den Lipoiden den mit Cholesterin als Emulgator bereiteten Emulsionen die Umkehrbarkeit zukommt, den mit Lecithin bereiteten dagegen nicht.

Hierzu ist zu sagen, daß *Seifriz* in seinen Untersuchungen immer nur jeweils einen Emulgator verwandte, während es sich im Protoplasma stets um ein Gemisch von verschiedenen Substanzen handelt. Was weiterhin die Emulsionsumkehr durch Seifen- und Eiweißkörper betrifft, so glauben wir mit *Bernhardt* und *Strauch*[1] annehmen zu können, daß sie immer so erhebliche chemische Eingriffe erfordert, daß sie für den vitalen Organismus nicht in Frage kommen.

Anders liegen die Verhältnisse bei den Lipoiden: Hier können, wie die sehr schönen Beobachtungen von *Corran* und *Lewis*[2] zeigen, allein quantitative Unterschiede in dem Verhältnis der einzelnen Lipoidfraktionen, speziell der Phosphatide und Sterine, Phasenumkehr der Emulsionen von Öl und Wasser hervorrufen. Lecithin als Emulgator begünstigt nämlich eine Emulsion von Öl in Wasser, während Cholesterin eine solche von Wasser in Öl bedingt. Mischt man aber Lecithin und Cholesterin in verschiedenem Verhältnis, so tritt je nach dem Mischungsverhältnis und je nachdem, ob man die Lipoide in Wasser oder in Öl emulgiert bzw. auflöst, bald die eine, bald die andere Emulsionsart auf. Die Autoren konnten zeigen, daß die Phasenumkehr bei einem Verhältnis Lecithin zu Cholesterin wie 8 : 1 auftritt, wenn beide Lipoidfraktionen sich in der wäßrigen Phase befinden. Ist Cholesterin jedoch in der öligen und Lecithin in der wäßrigen Phase, so findet man den Inversionspunkt bei einem Verhältnis Lecithin zu Cholesterin zwischen 1 : 1 und 2 : 1. Die Autoren glauben, daß die letzteren Bedingungen, bei der Lecithin und Cholesterin in verschiedenen Phasen gelöst sind, den Verhältnissen in der Zelle nahekommen.

Für uns ist die festgestellte Phasenumkehr durch Lipoidgemische in zweierlei Hinsicht von Bedeutung. Einmal zeigt sie, daß bei den mit Lipoidmischungen bereiteten Emulsionen die Umkehrbarkeit leicht möglich ist — allein schon auf Grund quantitativer Verschiebungen — und weiterhin gibt sie uns im Zusammenhang mit unseren Versuchen die Möglichkeit, die gegensätzliche Funktionseinstellung der Zelle durch Elektrolyt- und Hormonwirkung auch vom Standpunkt der Clowesschen Theorie zu verstehen.

[1] *H. Bernhardt* und *C. B. Strauch*, Zeitschr. f. klin. Med. **104**, 723. 1926.
[2] *J. W. Corran* and *W. C. McC. Lewis*, Biochem. journ. 1924, S. 1364.

Wir haben ja in unseren Modellversuchen zeigen können, daß der physikalisch-chemische Zustand von Lipoidgemischen durch Elektrolyte und Hormone sehr leicht und eingreifend in gegensätzlicher Weise beeinflußt werden kann. Wenn wir also das Protoplasma als ein Emulsionssystem auffassen dürfen, das der Phasenumkehr fähig ist — was einstweilen noch hypothetisch bleibt —, so kann nach dem bisher Gesagten angenommen werden, daß die vegetativ erregenden Mittel durch die Änderung der physikalisch-chemischen Struktur der Lipoide und durch die dadurch hervorgerufene Verschiebung in den Löslichkeitsverhältnissen der Lipoide die Phasenumkehr hervorrufen. Dabei könnte die Tatsache von wesentlicher Bedeutung sein, daß es bei diesen Veränderungen zu Verschiebungen in dem quantitativen Verhältnis Lecithin zu Cholesterin kommt. Welche Vorgänge im einzelnen dabei mitspielen, ob es etwa zu einem Übertritt von Cholesterin aus der öligen in die wäßrige Phase kommt, oder ob Entmischungsvorgänge bzw. andere kolloidale Bindungen statthaben, bleibt unentschieden.

Was die hier geäußerte Ansicht von der Clowesschen Theorie unterscheidet, ist, daß sie sich von der Auffassung, die Phasenumkehr im Protoplasma könne nur durch Seifen bewirkt werden, vollkommen freimacht. Was ihr eine gewisse Wahrscheinlichkeit gibt, ist die relativ leichte Erklärungsmöglichkeit der Phasenumkehr durch physiologischerweise antagonistisch wirkende Mittel. Aber auch hier legen wir wiederum Wert darauf, zu betonen, daß andere Faktoren eine Rolle spielen und gegebenenfalls modifizierend eingreifen können. Trotzdem werden wir auf Grund der bisherigen Betrachtungen den Lipoiden eine hervorragende Rolle bei den Funktionsänderungen des Protoplasmas zuerteilen müssen.

Was unsere Auffassung jedoch als besondere charakterisiert, ist die vorwiegende Betrachtung der Rolle der Lipoide für das Zellgeschehen vom dynamischen Gesichtspunkt aus. Im Vordergrund steht nicht, wie in den zahlreichen bisherigen Betrachtungen der Literatur, der mehr physikalische Begriff der „Lipoidlöslichkeit“, sondern die unter dem Einfluß der an die Zellen herantretenden Reize stattfindende strukturelle Veränderbarkeit der Lipoide, welche für die Erklärung der verschiedenartigen Funktionseinstellung der Zelle und Zellverbände herangezogen wird.

Wie fruchtbar eine derartige Auffassung für die Permeabilitätsfragen sein muß, liegt auf der Hand. Wir werden uns an dieser Stelle ein näheres Eingehen hierauf mit Rücksicht auf das Ausmaß der daran sich knüpfenden Erörterungen versagen müssen — uns interessiert hier in erster Linie die Beziehung, die dadurch zwischen Permeabilitätsfragen und vegetativer Erregung erschlossen wird. Wir haben bereits die Auffassungen *Hoebers* und *Traubes* zitiert, welche in der mit den reversiblen chemisch-physikalischen Zustandsänderungen der Proto-

plasmakolloide einhergehenden Permeabilitätsänderung einen integrierenden Faktor der Erregung erblicken. Zahlreiche Arbeiten der neueren Literatur — wir zitieren nur die von *Embden*[1] und seiner Schule, *Hamburger*[2], *Ebbecke*[3] — haben diese Anschauungen erweitert und die innige Verknüpfung von Erregbarkeit, Permeabilität, physikochemischer Zellstruktur überhaupt mit dem Funktionszustand der Zelle schlechthin dargetan. Andererseits wissen wir, wie sehr diese vitalen Eigenschaften der Zelle von Bedingungen abhängig sind, welche durch das vegetative System kontrolliert werden[4]. Hinzu kommen noch die Untersuchungen *Ashers*[5] und seiner Schüler, die in Durchschneidungsversuchen die direkte Abhängigkeit der Gewebspermeabilität vom Sympathicus erweisen konnten. Die von uns gegebene Deutung vom Wesen der vegetativen Erregung als einer durch physikalisch-chemische Änderung der Kolloide und speziell der Lipoide bedingten Alteration der Protoplasmastruktur, fügt sich widerspruchslos in die bisher bekannten Tatsachen über die vitalen Eigenschaften der Zelle ein und gibt außerdem den Boden zu einer gemeinsamen Betrachtung der in Frage kommenden Phänomene ab.

Fassen wir das Ergebnis unserer bisherigen Betrachtungen zusammen, so wäre mit Rücksicht auf die von uns gefundene Analogie des physikalisch-chemischen Verhaltens der Lipoide mit demjenigen der Zelle eine gewisse Wahrscheinlichkeit gegeben, daß die im Zusammenspiel mit nervösen, hormonalen und Elektrolyteinflüssen statthabenden reversiblen Veränderungen der Grenzflächenkolloide und speziell der Lipoide eine maßgebende Rolle bei den für die Vorgänge im vegetativen System charakteristischen gegensätzlichen Funktionsänderungen der Zelle spielen werden.

Es ist selbstverständlich, daß für eine derartige, auf Modellversuche sich stützende Annahme eine weit sichere Basis geschaffen wird, wenn es gelingt, am biologischen Versuchsobjekt eine Beeinflussung des vegetativen Funktionszustands ganzer Organsysteme durch die Lipoide zu erzielen. In den Mitteilungen 2—4 haben wir zeigen können, daß dies tatsächlich der Fall ist. Die einzelnen Fraktionen der Lipoide rufen am biologischen Objekt gegensätzliche Beeinflussungen der Organfunktionen hervor, die einer Reizung im vegetativen System gleichkommen. Wir haben zwei verschiedene Formen der Einwirkung dabei unterscheiden können. Einmal eine direkt in die Erscheinung tretende in dem Sinne, daß durch die Lipoide die Organfunktion primär geändert wird, ähnlich wie das der nervöse und hormonale Reiz tut. Diese Form

[1] Vgl. Übersicht: *Embden* und *Lange*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 129 (Literatur!).

[2] *Hamburger*, *Asher-Spiro*, Ergebn. d. Physiol. **23**, 77. 1924 (Literatur!).

[3] *Ebbecke*, Dtsch. med. Wochenschr. **50**, 131. 1924.

[4] Vgl. *Beritoff*, *J. S.*, Ergebn. d. Physiol. **23**, 33. 1924.

[5] *Asher*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 885.

haben wir bei der gegensätzlichen Beeinflussung der Gefäßweite am Laewen-Trendelenburgschen Präparat feststellen können. Andererseits haben wir eine Änderung der vegetativ regulierten Organfunktionen gegenüber Hormonen und vegetativen Giften beobachten können, und zwar ganz unabhängig davon, ob primär eine gegensätzliche Wirkung der Lipoide in die Erscheinung trat. So ruft am Straubschen Froschherz der Lipoidzusatz zur Nährlösung, ohne primäre sichtbare Beeinflussung, Wirkungsänderungen der vegetativen Pharmaka — Verstärkung, Abschwächung oder Wirkungsumkehr — hervor; am Laewen-Trendelenburgschen Präparat findet sich neben der primären Reaktion auf den Lipoidzusatz noch eine Wirkungsänderung der vegetativ erregenden Mittel.

Bei beiden von uns gezeigten Typen der Funktionsänderung ist, allgemein gesprochen, die Beeinflussung derart, daß Lecithinvermehrung in der Nährflüssigkeit (Ringerlösung, Serum) eine Änderung der Organfunktion herbeiführt, die einem vagischen Zustand entspricht, während Cholesterinvermehrung den entgegengesetzten Effekt hat. Lecithin und Cholesterin üben eine antagonistische Beeinflussung des vegetativen Funktionszustandes der Organe aus und können sich, wie die Versuche am Laewen-Trendelenburgschen Präparat zeigen, in geeigneter Mischung in ihrer Wirkung gegenseitig aufheben. Aus unseren Versuchen am biologischen Objekt geht also hervor, daß die Lipoide mit zu den regulativen Faktoren des vegetativen Systems gehören. Das gegenseitige Verhältnis von Cholesterin und Lecithin in der umgebenden Nährflüssigkeit ist dabei von besonderer Bedeutung. Je nach dem Überwiegen der einen bzw. der anderen Lipoidkomponente resultiert eine stärkere Ansprechbarkeit auf sympathische bzw. parasympathische Reize.

Fragen wir uns, wie eine derartige Funktionsbeeinflussung zustande kommt, so müssen wir betonen, daß unsere biologischen Versuche daraufhin keine eindeutige Antwort geben. Eine Reihe von Autoren hat im Anschluß an unsere erste Mitteilung in der Klinischen Wochenschrift[1] die Behauptung aufgestellt, daß wir gefunden hätten, „daß eine Lecithinanreicherung an der Zelle selbst einer Vagusreizung gleichkäme, während eine Cholesterinanreicherung an der Zelle der Sympathicuswirkung entspreche". Eine derartige einseitige Deutung unserer Befunde ist von uns nie gegeben worden. An sich ist natürlich die Möglichkeit gegeben, daß die experimentelle Lipoidvermehrung in der Außenflüssigkeit zu einer Anreicherung des betreffenden Lipoids in den Zellgrenzflächen führt und dadurch eine veränderte Organfunktion bzw. veränderte vegetative Funktionslage bedingt. Die Lipoidwirkung kann aber durchaus darauf beruhen — und wir haben das in unserer ersten Mitteilung bereits betont —, daß in dem durch die verschiedensten Faktoren (Nerveneinfluß, Elektrolytgleichgewicht, hormonale Steuerung) bedingten Gleichgewicht

[1] *K. Dresel* und *R. Sternheimer*, Klin. Wochenschr. Nr. 17. 1925.

ine Verschiebung nach einer bestimmten Richtung eintritt. Welche Vorgänge dabei sich abspielen, ob veränderte Adsorptionsbedingungen, dadurch Elektrolytverschiebungen, ob Verdrängungen durch Capillaraktivität, ob Ladungs- oder Quellungsphänomene oder eine Verschiebung in der Zusammensetzung der Oberflächenschichten, läßt sich einstweilen gar nicht übersehen. *Wichtig erscheint uns nur, daß auch die biologischen Versuche die innige Zusammengehörigkeit der Lipoide mit den übrigen regulativen Faktoren des vegetativen Systems im Sinne von Kraus demonstrieren und daß sie eine wertvolle Stütze bedeuten für die auf Grund unserer Modellversuche und an Hand bisheriger biologischer Versuche vorgetragene Auffassung über die Rolle der Lipoide im vegetativen System.*

Als ergänzend kommt noch die in der V. Mitteilung festgestellte Tatsache hinzu, daß es gelingt, durch subcutane Injektion von Adrenalin beim Menschen eine Änderung des Lipoidgehaltes im Blute herbeizuführen, und zwar stets in dem Sinne, daß der Gehalt an Lecithin und Cholesterin in entgegengesetzter Richtung beeinflußt wird. Vegetative Reizung führt also zu einer Änderung des Verhältnisses von Cholesterin und Lecithin im Blut — wiederum ein Hinweis dafür, daß diesem Verhältnis für den vegetativen Funktionszustand der Organe eine besondere Bedeutung zukommen dürfte.

Was aus unseren bisherigen Betrachtungen noch nicht hervorgeht, ist die Beantwortung der Frage, ob die Lipoide als Zellbestandteile, und speziell ob das Verhältnis von Cholesterin zu Lecithin in der Zelle selbst maßgebend ist für die Funktionslage der Organe. Die an unsere Modellversuche geknüpften theoretischen Betrachtungen und die in den biologischen Versuchen gezeigte Abhängigkeit des Funktionszustandes vom Lipoidgehalt der Nährflüssigkeit (Ringerlösung, Serum) geben uns nur einen indirekten Hinweis dafür, daß dieses Verhältnis in der Zelle eine besondere Rolle spielen wird — ausschlaggebend kann natürlich nur eine direkte Bestimmung dieses Verhältnisses in den Zellen und der Nachweis einer Abhängigkeit vitaler Eigentümlichkeiten von diesem Verhältnis sein.

Diese Abhängigkeit für einen speziellen Fall erwiesen zu haben, ist das Verdienst von *Mayer* und *Schaeffer*[1]. Die Autoren konnten zeigen, daß eine der wichtigsten Gewebseigenschaften, die Wasserdurchtränkung, in einem gewissen Parallelismus steht zu dem Verhältnis

$$\frac{\text{Cholesterin}}{\text{Fettsäuren}} \text{ bzw. } \frac{\text{Cholesterin}}{\text{Lipoidphosphor}}$$

An Hand zahlreicher auf das sorgfältigste durchgeführter Organanalysen kommen *Mayer* und *Schaeffer* zu dem Ergebnis, daß dieser

[1] *A. Mayer* et *Schaeffer*, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1914, S. 1 u. 23.

„Coefficient lipocytique" ebenso wie der Wassergehalt für jedes Organ eine Konstante darstellt, die sich gleichsinnig mit dem Wassergehalt von Organ zu Organ ändert. Wir möchten hier eine bemerkenswerte Stelle dieser Arbeit zitieren: „Was die Wasserdurchtränkung betrifft, so glauben wir, daß die Lipoide als begrenzende Faktoren für die Durchtränkung wirken. Aber wir weisen dem Cholesterin eine spezielle Rolle dabei zu. Wenn die Fettsäureverbindung (— worunter auch das Lecithin verstanden wird —) oder das Cholesterin allein in dem Eiweißgel vorhanden wären, so würden sie eine Bindung mit Wasser verringern; in einem Gemisch Lipoid-Cholesterin wirkt letzteres jedoch so, daß die Lipoide für Wasser durchlässig werden und so die Beschränkung des Wassereintritts durch die Fettsäuren verringert wird."

In Verfolg dieser Untersuchungen hat *E. Terroine*[1] festgestellt, daß der Coefficient lipocytique der verschiedenen Gewebe und der Gewebssäfte bei demselben Individuum gleichartigen Schwankungen unterliege, so daß die Kenntnis eines dieser Koeffizienten, z. B. des im Blute, über die Durchtränkungsfähigkeit der übrigen Gewebe Aufschluß zu geben vermag. Wenn sich diese Beobachtung an größerem Untersuchungsmaterial bestätigen sollte, dann wäre sie im Zusammenhang mit den von uns gezeigten Änderungen des Verhältnisses von Cholesterin zu Lecithin im Blut nach pharmakologischer vegetativer Reizung von größter Bedeutung für die Beurteilung der Schwankungen im Wassergehalt der Organe nach vegetativer Reizung.

In diesem Zusammenhang sei nur kurz — um die Bedeutung des Coefficient lipocytique für klinische Fragestellungen zu zeigen — auf eine Arbeit *Achards*[2] verwiesen, der diesem Koeffizienten eine überragend Rolle bei der Pathogenese des nephritischen Ödems zuweist.

Auch für die Atmung spielt, wie *Lange* und *Lawaczek*[3] in Modellversuchen zeigen konnten, das gegenseitige Verhältnis von Cholesterin und Lecithin eine gewisse, wenn auch zur Zeit noch nicht scharf definierte Rolle.

Von den zahlreichen Arbeiten, die sich mit dem biologischen Antagonismus von Lecithin und Cholesterin beschäftigen, seien nur noch diejenigen von *Brinkmann* und *v. Dam*[4] genannt, die in einer Reihe von Untersuchungen zeigen konnten, daß das Verhältnis Lecithin zu Cholesterin in der Zelle ausschlaggebend ist für die Resistenz der roten Blutkörperchen, für die elektrische Isolation der Zellen, für die Ionen-Permeabilität sowie für den Wassergehalt der Gewebe. Im übrigen verweisen

[1] *E. Terroine*, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1914, S. 212.
[2] *Achard*, Les syndromes d'insuffisance renale. Encyclop. d'urol. **6**, 642.
[3] *Lange* und *Lawaczek*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **125**, 248. 1923.
[4] *Brinkmann* und *van Dam*, Biochem. Zeitschr. **108**. 1920.

wir auf das zusammenfassende Referat von *Hueck*[1] und auf die umfangreichen, speziell unter Berücksichtigung klinischer Gesichtspunkte verfaßten Arbeiten *Westphals*[2].

Wir können also sagen, daß ebenso wie in der Außenflüssigkeit, die Änderung des Verhältnisses von Cholesterin zu Lecithin in der Zelle zu einer veränderten Funktionseinstellung der Zelle führt.

Überblicken wir zum Schluß die Gesamtheit unserer physikalisch-chemischen und biologischen Untersuchungen, sowie die daraus und aus den in der Literatur vorliegenden Tatsachen sich ergebenden Überlegungen, so läßt sich zusammenfassend folgendes sagen:

1. Es ist gelungen, an Cholesterin-Lecithingemischen durch physiologischerweise antagonistisch wirkende Substanzen, und zwar sowohl durch Elektrolyte, wie K und Ca, durch H und OH-Ionen, als auch durch Hormone bzw. vegetative Pharmaka eine antagonistische Beeinflussung ihres physikalisch-chemischen Zustandes hervorzurufen.

2. Es konnte gezeigt werden, daß die sogenannte paradoxe Wirkung vegetativ erregender Mittel als Kolloidphänomen aufgefaßt werden kann, indem sie auch in vitro an Lipoidgemischen zu demonstrieren ist.

3. Die einzelnen Fraktionen der Lipoide, Lecithin und Cholesterin, üben, wie in mehreren methodisch verschiedenen Untersuchungen gezeigt werden konnte, antagonistische biologische Wirkungen aus. Sie können entweder einen direkten Reiz bedingen, analog einer direkten Vagus- oder Sympathicusreizung oder sie können indirekt in der Weise wirken, daß Lecithin einen vagischen, Cholesterin einen sympathischen Gewebszustand hinsichtlich der Reaktion auf vegetative Gifte hervorruft.

4. Der Lipoidgehalt des Blutes unterliegt bei Reizung des vegetativen Systems bestimmten Änderungen, die nach dem Abklingen des Reizes wieder ausgeglichen werden. Lecithin- und Cholesteringehalt des Blutes werden dabei gegensätzlich beeinflußt. Es besteht dabei eine bemerkenswerte Beziehung im Verhalten der beiden Lipoidfraktionen zu der Blutdruckreaktion des Adrenalin.

5. Das Verhältnis von Cholesterin zu Lecithin in der Zelle selbst spielt eine wichtige, vielleicht entscheidende Rolle für die vegetative Funktionslage der Organe.

6. Alle diese Tatsachen geben im Verein mit zahlreichen in dieser Richtung weisenden Beobachtungen der Literatur und an Hand theoretischer Überlegungen das Recht zu der Auffassung, daß das Wesen

[1] *Hueck*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 20. Tagung. Jena: Gustav Fischer 1925.

[2] *Westphal*, Zeitschr. f. klin. Med. **101**, 545, 558, 566 (m. *F. Hermann*) u. 584. 1925.

der vegetativen Erregung in einer antagonistischen Änderung der physikalisch-chemischen Struktur der in den Protoplasmagrenzflächen angereicherten Lipoide besteht. Im Zusammenhang damit würde es durch die hervorgerufenen dynamischen Prozesse zu einer gegensätzlichen Beeinflussung der eng davon abhängigen elementaren Lebenserscheinungen kommen.

7. Die Auffassung, daß die Rolle der Lipoide für das Zellgeschehen vom dynamischen Gesichtspunkt aus zu verstehen ist, gibt die Grundlage für eine zusammenhängende Betrachtung der Erregungs- und Permeabilitätsvorgänge in ihrer Beziehung zu den verschiedenen vegetativen Funktionseinstellungen und Leistungen der Zelle.

(Aus der II. medizinischen Klinik der Charité, Berlin.)

Zur biologischen Abgrenzung des vegetativen Systems.

Von
S. G. Zondek und **F. Matakas.**

Lange Zeit ist man bei der Beurteilung der vegetativen Funktionen
ornehmlich vom vegetativen Nervensystem ausgegangen. Hierzu ist man
eute nicht mehr berechtigt, da man erkannt hat, daß auch andere gleich-
vertige Faktoren am vegetativen Geschehen beteiligt sind. Alle diese Fak-
oren zusammengefaßt, bilden das System, das *F. Kraus* und *S. G. Zondek*
ls das „vegetative System" bezeichnet haben. Zum vegetativen System
ehört vor allem die entwicklungsgeschichtlich, sowohl ontogenetisch wie
hylogenetisch, ursprünglich angelegte Protoplasmasubstanz, die allen
ellen aller Organe zugrunde liegt, und auf deren Grundlage erst die spätere
ifferenzierung erfolgt. Neben dieser protoplasmatischen Grundsubstanz
pielen im vegetativen System eine Reihe von Faktoren eine Rolle, denen
ie Aufgabe zufällt, zu der protoplasmatischen Grundsubstanz in Wechsel-
eziehungen zu treten und auf sie „lenkend" einzuwirken. Zu ihnen
ehören auf der primitivsten Stufe der Entwicklung die Elektrolyte,
ei höher organisierten Lebewesen auch bestimmte Gifte (eine Reihe
on Hormonen) und ferner die vegetativen Nerven. Das Zusammen-
irken dieser Regulatoren mit der protoplasmatischen Grundsubstanz
ußert sich in einer kolloidalen Zustandsänderung bzw. in einem Ge-
chehen am Grenzflächensystem der Zelle. Das Geschehen im vege-
ativen System stellt bei höher organisierten Lebewesen nur einen Teil
er Zellvorgänge dar; es bildet die Grundlage der Zellfunktion; hinzu
ommt die einer späteren Stufe der Entwicklung angehörende Diffe-
nzierung, die zur Ausbildung spezifischer Funktionen geführt hat.
ieser spezifische Anteil der Organfunktion kann der vegetativen
egenüber — wie aus dem Folgenden noch näher hervorgehen wird —
s der animalische bezeichnet werden. Daß der vegetative Anteil
enig differenziert ist, kommt darin zum Ausdruck, daß er, gleich-
ültig welchem Organ er zugehört, in prinzipiell gleicher Weise durch
ie Regulatoren des vegetativen Systems beeinflußt wird. Nerven,
ifte und Elektrolyte haben zu allen Organen Beziehungen. Gewöhnlich

pflegt man unter „animalischer Funktion“ lediglich die willkürliche Funktion des quergestreiften Skelettmuskels zu verstehen. Sie ist identisch mit der Zuckungsfunktion und muß als die muskelspezifische angesehen werden. Sie unterscheidet sich aber in ihrem Wesen nicht von der spezifischen Funktion der sog. vegetativen Organe. Auch die Zellvorgänge sind bei letzteren Organen die gleichen wie beim Muskel (der gleiche fermentative und oxydative Stoffwechsel). Von den anderen Organen unterscheidet sich der Muskel lediglich durch folgendes: Beim Skelettmuskel hat sich der animalische Teil vom vegetativen losgelöst, d. h. jeder Teil besteht für sich und hat seinen eigenen Regulator. Der rein vegetative Anteil des Muskels wird z. B. von vegetativen Nerven, der animalische Anteil, d. h. die Zuckung, vom spinal-motorischen Nerven versorgt. Bei den vegetativen Organen besteht diese Dissoziation nicht, sondern die spezifische bzw. animalische Funktion des Organs ist der vegetativen Funktion aufgesetzt und mit ihr vollkommen verschmolzen. Die Regulatoren des vegetativen Anteils sind daher gleichzeitig auch die Regulatoren der spezifisch-animalischen Funktion. Die beim Muskel erfolgte Dissoziation ist das Ergebnis einer noch späteren Entwicklung, die erforderlich war, um die spezifische Funktion des Muskels der autonomen Regulierung zu entziehen und sie unserem Willen zu unterwerfen. Die rein vegetative Funktion des Muskels äußert sich in seinem tonischen Verhalten. Wie alle vegetativen Funktionen wird auch die tonische Muskelfunktion durch Elektrolyte, vegetative Nerven und Gifte ausgelöst. Da der vegetative Anteil des quergestreiften Muskels isoliert erregbar ist und auch isoliert in Funktion treten kann, bietet er den Vorteil, daß man an ihm die Reaktionen studieren kann, die dem rein Vegetativen angehören. Die Funktion des vegetativen Anteils äußert sich wie jede Zellfunktion in kolloidalen Zustandsänderungen der Materie. Diese wiederum sind der Ausdruck von Änderungen, die in den Beziehungen zwischen den kolloidalen Zellbestandteilen und den Elektrolyten eingetreten sein müssen. Hinsichtlich der Anteilnahme von kolloidalen Zellreaktionen am vegetativen Geschehen besteht kein Zweifel; zweifelhaft ist dagegen, ob an diesem Geschehen auch Vorgänge beteiligt sind, die wir als rein chemische, bzw. als Stoffwechselvorgänge zu bezeichnen pflegen. Die folgenden Untersuchungen seien dazu bestimmt, zur Klärung dieser Frage beizutragen.

Zu den chemischen Vorgängen, die wir als Stoffwechselvorgänge bezeichnen, gehören die fermentativen und oxydativen. Eine für das Zelleben außerordentlich wichtige fermentative Reaktion, die in den letzten Jahrzehnten zum Gegenstand sehr eingehender Untersuchungen gemacht wurde, ist die Milchsäurebildung. Daß die Milchsäure bei der spezifischen Funktion des Muskels, der Zuckung, eine sehr wichtige

Rolle spielt, ist sicher. Verwiesen sei auf die zahlreichen Arbeiten von *Fletscher* und *Hopkins*, *Embden*, *Hill* und *Meyerhof*, *Parnas* u. a. Was nun die tonische Funktion des Muskels betrifft, so ist von uns in einer früheren Arbeit[1] ausgeführt worden, daß für ihren Ablauf die Milchsäure keine Rolle spielt; es konnte gezeigt werden, daß zum mindesten der Vorgang der Kontraktion und ihre Auslösung ohne Vermehrung der Milchsäurebildung einhergeht. Andererseits ist von verschiedenen Autoren (*Meyerhof*, *Riesser** u. a.) nachgewiesen worden, daß im Verlauf der tonischen Kontraktion Milchsäure gebildet wird, eine Feststellung, die wir zwar bestätigen konnten, deren Bedeutung wir aber auf Grund unserer Untersuchungen in einem anderen Sinne werteten. Wir konnten nämlich zeigen, daß bei den von uns untersuchten Contracturen die Milchsäurebildung zeitlich mit dem Kontraktionsvorgang *nicht* zusammenfällt, Milchsäure vielmehr erst auftritt, nachdem der Kontraktionsvorgang begonnen hat. Wir konnten weiterhin zeigen, daß die Milchsäure nur bei denjenigen tonischen Kontraktionen auftritt, bei denen es zu einer Muskelschädigung im Sinne eines Verlorengehens der Muskelerregbarkeit kommt. Eine Substanz, die eine tonische Kontraktion herbeiführt, ohne daß die Muskelerregbarkeit schwindet, ist das Acetylcholin. Diese Substanz führt aber, wie auch schon vor uns durch *Meyerhof* und *Riesser* gezeigt wurde, zu keiner vermehrten Milchsäurebildung. Die Acetylcholincontractur ist unter den künstlich erzeugten Contracturen (durch Chinin, Kalium, Chloroform, Ammoniak, Acetylcholin usw.) auch diejenige, die der physiologischen tonischen Kontraktion am nächsten steht; denn letztere verläuft ebenfalls ohne Schwund der Muskelerregbarkeit; ist doch jede Muskelbewegung oder Muskelfunktion in Wirklichkeit ein Zusammenwirken von tonischer Muskelfunktion und Zuckung. Auch die Pathologie lehrt uns, daß selbst bei den Störungen, bei denen es zu starken Contracturen kommt (Störungen der Pyramidenbahnen — spastische Contracturen), ferner bei den Tonussteigerungen des Muskels, die auf extrapyramidale Störungen zurückzuführen sind (z. B. Parkinsonismus), die direkte Muskelerregbarkeit nicht schwindet. Letztere schwindet nur bei den schlaffen Lähmungen, d. h. bei jenen, die keine Contracturen zeigen und durch Erkrankung des zweiten motorischen, also des peripheren Neurons bedingt sind. Das Schwinden der direkten Muskelerregbarkeit ist bei ihnen Folge der Schädigung der Muskelsubstanz (trophische Störung ?).

Gehen wir von der Tatsache aus, daß Vermehrung der Milchsäurebildung sich unter den von uns untersuchten tonischen Kontraktionen nur bei jenen findet, bei denen auch die Muskelerregbarkeit leidet, so

---

[1] *S. G. Zondek* u. *F. Matakas*, Biochem. Zeitschr. **188**, 40. 1927.

* Literaturangaben finden sich bei [1].

erscheint unsere Auffassung berechtigt, die vermehrte Milchsäurebildung *nicht* mit dem tonischen Kontraktionsvorgang in Zusammenhang zu bringen, sondern als ein Nebenprodukt aufzufassen, das die Folge der Muskelschädigung darstellt. Daß chemische Muskelschädigungen — um solche handelte es sich bei unseren Versuchen — mit Milchsäurebildung einhergehen, erscheint uns verständlich, da wir aus Untersuchungen von *Meyerhof* u. a. wissen, daß auch grobmechanische Muskelschädigungen (Zerschneiden der Muskulatur) zu starkem Anstieg der Milchsäurebildung führt. Das Ergebnis der von uns früher ausgeführten, im Vorangehenden kurz referierten Versuchen ist also folgendes:

Milchsäurebildung gehört nicht zum Vorgang der tonischen Muskelkontraktion. Milchsäurebildung ist aber eine Begleiterscheinung von Muskelschädigungen, die durch einen Schwund der Muskelerregbarkeit charakterisiert sein können. Die in unseren Versuchen bei Muskelschädigung beobachtete vermehrte Milchsäurebildung ist nicht die Folge einer Störung in der Resynthese der Milchsäure, sondern durch eine Erhöhung der absoluten Milchsäurebildung bedingt; denn unsere Versuche sind unter anoxybiotischen Bedingungen ausgeführt, die Resynthese der Milchsäure war also auch in den Kontrollversuchen unmöglich.

Es erhob sich nun für uns die Frage, ob den in der Milchsäurebildung zum Ausdruck kommenden fermentativen Vorgängen auch die gleichen oxydativen Prozesse entsprechen. Wie die folgenden Versuche zeigen sollen, ist dies tatsächlich der Fall. Daß tonische Kontraktionen ohne Sauerstoffverbrauch einhergehen können, geht zum Teil auch aus früheren Untersuchungen anderer Autoren hervor. Eine einheitliche Auffassung existiert allerdings nicht. *Bethe*[1] fand, daß der Sauerstoffverbrauch bei Aplysien bei höherer Muskelspannung und Dauertonus gegenüber Tieren mit geringerer Muskelspannung nicht erhöht ist. Dagegen steigt beim Sipunculus und Blutegel — wie *Cohnheim* und *Uexküll*[2] gezeigt haben — bei Zunahme der tonischen Spannung der Muskulatur der Sauerstoffverbrauch an. Eine entscheidende Bedeutung kommt diesen Versuchen für unsere Fragestellung nicht zu; denn die Versuche wurden bei Tieren ausgeführt, bei denen auch der Muskel etwa noch so autonom funktioniert wie die vegetativen Organe der höherentwickelten Tiere und des Menschen, und eine Trennung der rein vegetativen und animalischen Funktion noch nicht existiert. Wenn also bei den Versuchen *Cohnheims* und *Uexkülls* eine Zunahme des Sauerstoffverbrauches gefunden wurde, ist dies nicht überraschend. Mehr Interesse haben für uns die Versuche, die bei Tieren höherer Gattung,

[1] *Bethe*, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems 1903. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **142**, 291. 1911.

[2] *Cohnheim* u. *Uexküll*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **76**, 314. 1912.

z. B. Hunden ausgeführt worden sind. Erwähnt seien in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von *Roaf*[1], der bei der nach Mittelhirndurchtrennung auftretenden Enthirnungsstarre (Versuch nach *Sherrington*) keine Vermehrung des Gaswechsels (des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlensäureproduktion) feststellen konnte. Bei Anwendung feinerer Methoden wollen dagegen *Dusser de Barenne* und *Burger*[2] doch geringe Abweichungen gefunden haben. Von einer restlosen Klärung dieser Frage kann also — wie auch *Spiegel*[3] in einer zusammenfassenden Darstellung hervorhebt — noch nicht gesprochen werden. Unsere Versuche unterscheiden sich von den bisherigen vor allem dadurch, daß sie am isolierten Organ ausgeführt worden sind. Hierin dürfte ein Vorzug liegen; denn es ist nicht absolut beweisend, wenn man — wie es in den Versuchen der genannten Autoren geschehen ist — den Sauerstoffverbrauch des gesamten Organismus mißt und etwaige Abweichungen gerade auf ein bestimmtes Organ und die in ihm ablaufenden Funktionszustände bezieht.

Unsere Versuchsanordnung war folgende:

Ein Frosch wurde unter Vermeidung von Streckkrämpfen getötet und schonend abgehäutet. Die beiden Gastrocnemii wurden vorsichtig präpariert, in einem bicarbonatfreie Ringerlösung enthaltenden Gläschen gewogen und gleich danach in zwei, ebenfalls bicarbonatfreie Ringerlösung enthaltende Gefäße des von *Warburg* modifizierten *Barcroft*-Apparates gebracht. Vor der ersten Ablesung wurde eine halbe bis eine Stunde geschüttelt und dann 2—3 Stunden lang der Sauerstoffverbrauch der Muskeln verfolgt. Danach wurde dem einen der Muskeln die contracturerzeugende Substanz dem Kontrollmuskel nur die gleiche Volumen-Ringerlösung zugesetzt. Danach wurde der Sauerstoffverbrauch wiederum mehrere Stunden lang beoabchtet. An Fröschen benutzten wir ausschließlich Rana temporaria, weil wir auch zu unseren Milchsäureversuchen vornehmlich letztere herangezogen haben.

Versuche:

Vor den eigentlichen Untersuchungen wurden Versuche angestellt, um den physiologischen Sauerstoffverbrauch der Muskeln in der Ruhe und Zeiteinheit zu bestimmen. Die Werte, die wir erhielten, stimmen im allgemeinen mit denen überein, die *Meyerhof*[4] in seinen Arbeiten als normal angegeben hat. Allerdings muß hervorgehoben werden, daß zwischen den Muskeln einzelner Frösche mitunter sehr beträchtliche Schwankungen bestehen können. Der Sauerstoffverbrauch hängt auch, wie schon *Meyerhof* ange-

[1] *Roaf* zit. nach *Spiegel*, Der Tonus der Skelettmuskulatur. Berlin: Jul. Springer 1927.

[2] *Dusser de Barenne* u. *Burger*, Journ. of physiol. **59**, 17. 1924.

[3] *Spiegel*, Der Tonus der Skelettmuskulatur. Berlin: Jul. Springer 1927.

[4] *Meyerhof*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **175**, 20. 1920.

Tabelle 1.

17. VI. 1927. Normaler Sauerstoffverbrauch des Muskels bei gewöhnlicher Atmosphärenluft.

Temperatur 19°.

Zeit	Rechter Gastrocnemius in Ringer, Gewicht: 0,60 g		Linker Gastrocnemius in Ringer, Gewicht: 0,608 g	
	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgew. in cmm	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgew. in cmm
11 Uhr 45 Min. bis 12 Uhr 45 Min.	16	**26**	15	**24**
12 „ 45 „ „ 13 „ 45 „	20	**35**	20	**35**
13 „ 45 „ „ 14 „ 45 „	18	**30**	20	**35**
14 „ 45 „ „ 15 „ 45 „	16	**26**	18	**30**
15 „ 45 „ „ 16 „ 45 „	11	**19**	14	**22**
16 „ 45 „ „ 17 „ 45 „	25	**43**	25	**43**
17 „ 45 „ „ 18 „ 45 „	9	**15**	10	**17**
18 „ 45 „ „ 19 „ 45 „	14	**22**	14	**22**

Tabelle 2.

5. X. 1927. Normaler O_2-Verbrauch des Muskels bei gewöhnlicher Atmosphärenluft.

Temperatur 18°.

Zeit	Rechter Gastrocnemius in Ringer, Gewicht: 1,01 g		Linker Gastrocnemius in Ringer, Gewicht: 0,95 g	
	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgew. in cmm	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgew. in cmm
11 Uhr 30 Min. bis 12 Uhr 30 Min.	26	**26**	25	**25**
12 „ 30 „ „ 13 „ 30 „	22	**22**	21	**21**
13 „ 30 „ „ 14 „ 30 „	18	**18**	18	**18**
14 „ 30 „ „ 15 „ 30 „	25	**25**	28	**28**
15 „ 30 „ „ 16 „ 30 „	27	**27**	27	**27**

geben hat, davon ab, ob der Muskel in gewöhnlicher Luftatmosphäre oder in reiner Sauerstoffatmosphäre arbeitet. Im letzteren Falle liegen die Werte im allgemeinen höher (s. Tab. 1—3, 8), doch gibt es auch Fälle, bei denen dies nicht der Fall ist (s. Tab. 9). Große Unterschiede im Sauerstoffverbrauch der Muskeln bei Aufenthalt in Luft bzw. Sauerstoffatmosphäre treten dagegen stets auf, wenn der Sauerstoffverbrauch der Muskeln durch Zusatz bestimmter Substanzen künstlich stark gesteigert wird (s. Tab. 8 u. 9). Wurden beide Muskeln eines Frosches während des Versuches unter den gleichen Bedingungen gehalten, so fanden sich auf beiden Seiten, wie aus

Tabelle 3.

3. I. bis 4. I. 1928. Sauerstoffverbrauch des Muskels in reiner O_2-Atmosphäre bei Zusatz von Kalium. Temperatur 21°.

Zeit	Rechter Gastrocnemius in Ringer, Gewicht: 0,10 g		Linker Gastrocnemius in Ringer (Kontrollmuskel) Gewicht: 0,107 g	
	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgewicht in cmm	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgewicht in cmm
13—14 Uhr	7	**70**	7	**70**
14—15 „	6	**60**	7	**70**
15—16 „	7	**70**	5	**50**
	Ringer + 0,16% KCl			
16—17 Uhr	16	**160**	4	**40**
17—18 „	7	**70**	4	**40**
18—19 „	4	**40**	4	**40**
19—20 „	4	**40**	4	**40**
20—21 „	7	**70**	5	**50**
21—22 „	2	**20**	2	**20**
22—11 „	41	**31**	35	**27**
11—12 „	5	**50**	3	**30**

Tabelle 4.

3. I. bis 4. I. 1928. Sauerstoffverbrauch des Muskels in reiner O_2-Atmosphäre bei Zusatz von Kalium. Temperatur 21°.

Zeit	Rechter Gastrocnemius in Ringer, Gewicht: 0,37 g		Linker Gastrocnemius in Ringer (Kontrollmuskel) Gewicht: 0,372 g	
	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgewicht in cmm	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgewicht in cmm
13—14 Uhr	29	**78**	33	**89**
14—15 „	19	**51**	22	**59**
	Ringer + 0,16% KCl			
15—16 Uhr	30	**81**	19	**51**
16—17 „	27	**72**	12	**32**
17—18 „	20	**54**	11	**30**
18—19 „	15	**40**	10	**27**
19—20 „	15	**40**	10	**27**
20—21 „	15	**40**	12	**32**
21—22 „	8	**22**	7	**19**
22—11 „	107	**22**	97	**20**
11—12 „	8	**22**	6	**16**
12—13 „	9	**24**	9	**24**
13—14 „	7	**19**	7	**19**
14—15 „	14	**38**	12	**32**

Tabelle 5.

3. I. bis 4. I. 1928. Sauerstoffverbrauch des Muskels in reiner O_2-Atmosphäre bei Zusatz von Kalium.

Temperatur 21°.

Zeit	Rechter Gastrocnemius in Ringer, Gewicht: 0,225 g		Linker Gastrocnemius in Ringer (Kontrollmuskel) Gewicht: 0,225 g	
	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgewicht in cmm	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgewicht in cmm
13—14 Uhr	11	**48**	11	48
14—15 „	7	**31**	7	31
	Ringer + 0,25% KCl			
15—16 Uhr	24	**106**	7	**31**
16—17 „	13	**57**	7	**31**
17—18 „	8	**35**	5	**22**
18—19 „	5	**22**	7	**31**
19—20 „	7	**31**	6	**26**
20—21 „	8	**36**	9	**40**
21—22 „	5	**22**	6	**26**
22—11 „	65	**22**	77	**30**
11—12 „	7	**31**	12	**53**
12—13 „	3	**13**	10	**44**
13—14 „	4	**17**	4	**18**

fast allen Versuchen (s. die Zeit vor Zusatz der contracturerzeugenden Substanzen) hervorgeht, gut übereinstimmende Werte. Nur in der 1. Stunde zeigen die Werte mitunter größere Unterschiede. Nach Zusatz der contracturerzeugenden Substanz wurde die erste Ablesung erst nach Ablauf einer Stunde vorgenommen, also zu einer Zeit, als man mit Sicherheit annehmen konnte, daß die Wirkung schon eingetreten war.

Das Ergebnis unserer Versuche ist folgendes: Eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches findet sich bei den durch Kalium und Chinin erzeugten Muskelcontracturen (s. Tab. 3—11). (Bei den Kalium-Muskeln kehrt der O_2-Verbrauch nach einigen Stunden zur Norm zurück, bei den Chinin-Muskeln ist die Steigerung des O_2-Verbrauches von einem fast gänzlichen Aufhören der Atmung gefolgt. Die Ursache für dieses verschiedenartige Verhalten ist uns vorläufig noch nicht bekannt.) *Bei der Acetylcholincontractur dagegen ist der Sauerstoffverbrauch nicht erhöht bzw. gegenüber dem Kontrollmuskel nicht verändert* (s. Tab. 12—15). *Auch bei diesen Versuchen zeigt sich also, ebenso wie bei den Milchsäureversuchen, die Sonderstellung der Acetylcholinconstractur. Diese ist aber* — wie eingangs ausgeführt worden ist — *diejenige, die der physiologisehen tonischen Kontraktion am nächsten steht;* sie hat im Gegensatz zu den anderen keine Schädigung der Muskelsubstanz zur Folge und führt nicht

Tabelle 6.

16. X. bis 17. X. 1927. Sauerstoffverbrauch des Muskels bei gewöhnlicher Atmosphärenluft und Zusatz von Chinin.

Temperatur 20°.

Zeit	Rechter Gastrocnemius in Ringer, Gewicht 0,30 g		Linker Gastrocnemius in Ringer (Kontrollmuskel) Gewicht 0,30 g	
	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgew. in cmm	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgew. in cmm
16 Uhr 15 Min. bis 17 Uhr 15 Min.	13	**43**	18	**59**
17 „ 15 „ „ 18 „ 15 „	12	**40**	12	**40**
18 „ 15 „ „ 19 „ 15 „	10	**33**	12	**40**
	Ringer + 0,1% Chinin. hydrochl.			
19 Uhr 15 Min. bis 20 Uhr 15 Min.	17	**57**	10	**33**
20 „ 15 „ „ 21 „ 15 „	7	**23**	9	**30**
21 „ 15 „ „ 22 „ 15 „	3	**10**	12	**40**
22 „ 15 „ „ 23 „ 15 „	0	**0**	8	**26**
23 „ 15 „ „ 24 „ 15 „	0	**0**	8	**26**
24 „ 15 „ „ 1 „ 15 „	0	**0**	5	**17**
1 „ 15 „ „ 2 „ 15 „	1	**3**	6	**20**
2 „ 15 „ „ 3 „ 15 „	1	**3**	7	**23**
3 „ 15 „ „ 7 „ 15 „	6	**4**	20	**15**
7 „ 15 „ „ 11 „ 15 „	2	**2**	6	**6**

zu einer Beeinträchtigung der direkten Muskelerregbarkeit. *Eine Vermehrung des Sauerstoffverbrauches findet sich also nur bei denjenigen Contracturformen, die auch mit vermehrter Milcksäurebildung einhergehen. Es ist daher wahrscheinlich, daß auch die Vermehrung des Sauerstoffverbrauches ebensowenig wie die vermehrte Milchsäurebildung mit dem tonischen Kontraktionsvorgang des quergestreiften Muskels in Zusammenhang steht, sondern die Folge der Schädigung der Muskelsubstanz ist.* Dies ist verständlich, da — wie aus Untersuchungen von *Meyerhof* hervorgeht — auch mechanische Störungen (z. B. Zerschneiden von Muskelsubstanz) zu einem Anstieg des Sauerstoffverbrauches führen. Möglich ist allerdings auch, daß die Schädigung des Muskels nicht die unmittelbare Ursache darstellt; so könnte die durch die Muskelschädigung bedingte Zunahme der Milchsäurebildung einen Reiz zur Vermehrung des Sauerstoffverbrauches darstellen. Diese Auffassung würde derjenigen entsprechen, die *Meyerhof* ganz allgemein hinsichtlich der Beziehungen von Milchsäurebildung und Sauerstoffverbrauch vertritt.

Tabelle 7.

15. X. 1927. Sauerstoffverbrauch des Muskels bei gewöhnlicher Atmosphärenluft und Zusatz von Chinin. Temperatur 20°.

Zeit	Rechter Gastrocnemius in Ringer, Gewicht 0,33 g		Linker Gastrocnemius in Ringer (Kontrollmuskel) Gewicht 0,33 g	
	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgew. in cmm	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgew. in cmm
11 Uhr 45 Min. bis 12 Uhr 45 Min.	22	**66**	23	**69**
12 „ 45 „ „ 13 „ 15 „	10	**60**	8	**48**
	Ringer + 0,1% Chinin. hydrochl.			
13 Uhr 15 Min. bis 14 Uhr 15 Min.	23	**69**	20	**60**
14 „ 15 „ „ 15 „ 15 „	18	**54**	13	**39**
15 „ 15 „ „ 16 „ 15 „	8	**24**	7	**31**
16 „ 15 „ „ 17 „ 15 „	10	**30**	8	**24**
17 „ 15 „ „ 18 „ 15 „	8	**24**	12	**36**
18 „ 15 „ „ 19 „ 15 „	2	**6**	4	**12**
19 „ 15 „ „ 20 „ 15 „	0	**0**	4	**12**
20 „ 15 „ „ 21 „ 15 „	0	**0**	4	**12**
21 „ 15 „ „ 22 „ 15 „	0	**0**	3	**9**
22 „ 15 „ „ 23 „ 15 „	2	**6**	3	**9**

Tabelle 8.

28. XI. bis 29. XI. 1927. Sauerstoffverbrauch des Muskels in Luft- bzw. reiner O_2-Atmosphäre bei Zusatz von Chinin. Temperatur 21°.

Zeit	Rechter Gastrocnemius in Ringer, Gewicht 0,28 g *gewöhnliche Atmosphärenluft*		Linker Gastrocnemius in Ringer, Gewicht 0,28 g *O_2-Atmosphäre*	
	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgewicht in cmm	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgewicht in cmm
16—17 Uhr	12	**44**	23	**80**
17—18 „	13	**46**	16	**56**
18—19 „	9	**31**	12	**42**
	Ringer + 0,2% Chinin. hydrochl.		Ringer + 0,2% Chinin. hydrochl.	
19—20 Uhr	17	**60**	48	**168**
20—21 „	6	**21**	21	**74**
21—22 „	4	**14**	9	**32**
22—23 „	3	**11**	7	**25**
23—24 „	1	**4**	1	**4**
24— 1 „	3	**11**	1	**4**
1— 2 „	3	**11**	3	**11**
2— 3 „	1	**4**	1	**4**
3— 4 „	0	**0**	0	**0**
4— 6 „	0	**0**	0	**0**

Tabelle 9.

28. XI. bis 29. XI. 1927. Sauerstoffverbrauch des Muskels in Luft- bzw. O_2-Atmosphäre bei Zusatz von Chinin.

Temperatur 21°.

Zeit	Rechter Gastrocnemius in Ringer, Gewicht 0,33 g *gewöhnl. Atmosphärenluft*		Linker Gastrocnemius in Ringer Gewicht 0,33 g *O_2-Atmosphäre*	
	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgew. in cmm	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgew. in cmm
15 Uhr 50 Min. bis 16 Uhr 50 Min.	16	**48**	22	**66**
16 „ 50 „ „ 17 „ 50 „	12	**36**	12	**36**
17 „ 50 „ „ 18 „ 50 „	8	**24**	9	**27**
	Ringer + 0,4% Chinin. hydrochl.		Ringer + 0,4% Chinin. hydrochl.	
18 Uhr 50 Min. bis 19 Uhr 50 Min.	15	**45**	34	**132**
19 „ 50 „ „ 20 „ 50 „	9	**27**	23	**69**
20 „ 50 „ „ 21 „ 50 „	5	**15**	15	**45**
21 „ 50 „ „ 22 „ 50 „	4	**12**	9	**27**
22 „ 50 „ „ 23 „ 50 „	3	**9**	6	**18**
23 „ 50 „ „ 24 „ 50 „	1	**3**	2	**6**
24 „ 50 „ „ 1 „ 50 „	1	**3**	0	**0**
1 „ 50 „ „ 2 „ 50 „	0	**0**	2	**6**
2 „ 50 „ „ 3 „ 50 „	0	**0**	0	**0**
3 „ 50 „ „ 5 „ 50 „	0	**0**	0	**0**

Für unsere Fragestellung sind die Versuche am quergestreiften Iuskel — wie schon erwähnt — deshalb günstig, weil bei ihnen eine rennung des rein vegetativen und animalischen Anteils besteht, wir aher in der Lage sind, die im vegetativen System ablaufenden Vorgänge irekt zu studieren. Die im vegetativen System des Muskels ablaufende unktion ist die tonische. Daß es bei der tonischen Muskelfunktion ı kolloidalen Zustandsänderungen der Zellsubstanz kommt, ist nicht veifelhaft. Ausgelöst wird die Tonusfunktion durch die dem vegetativen ystem zugehörigen Regulatoren, und zwar Elektrolyte, Gifte und vegetive Nerven. *Chemische Vorgänge nach Art der fermentativen und ydativen Stoffwechselprozesse gehören indessen,* wie aus den im Vorıgehenden mitgeteilten Versuchen hervorgeht — *nicht zur tonischen uskelfunktion, also nicht zu den im vegetativen System sich abspielenn Vorgängen.* Eine starke Steigerung der fermentativen Vorgänge der Milchsäurebildung und des Sauerstoffverbrauches) finden wir gegen bei der spezifischen Muskelfunktion, der Zuckung. Diese Tatche kann dank den Untersuchungen der letzten Jahrzehnte als gehert gelten. Im Gegensatz zum Muskel besteht bei allen anderen

Tabelle 10.

17. XI. 1927. Sauerstoffverbrauch des Muskels in reiner O_2-Atmosphäre bei Zusatz von Chinin.

Temperatur 19°.

Zeit	Rechter Gastrocnemius in Ringer, Gewicht 0,30 g		Linker Gastrocnemius in Ringer (Kontrollmuskel) Gewicht 0,30 g	
	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgewicht in cmm	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgewicht in cmm
11—12 Uhr	11	**34**	10	**33**
12—13 „	8	**26**	9	**30**
13—14 „	4	**13**	4	**13**
14—15 „	7	**23**	6	**20**
	Ringer + 0,4% Chinin. hydrochl.			
15—16 Uhr	25	**83**	10	**33**
16—17 „	10	**33**	4	**13**
17—18 „	11	**36**	10	**33**
18—19 „	12	**3**	70	**17**
9—10 „	2	**7**	9	**30**
10—11 „	0	**0**	5	**17**
11—12 „	0	**0**	8	**26**
12—13 „	2	**6**	6	**20**
13—14 „	0	**0**	9	**30**
14—16 „	3	**5**	15	**25**
16—17 „	1	**3**	8	**26**
17—18 „	0	**0**	6	**20**

Organen eine Dissoziation zwischen der rein vegetativen und animalischen (d. h. spezifischen) Funktion nicht; ihre Funktion ist daher von uns nicht isoliert zu erfassen. Da aber die Gesamtheit der Zellvorgänge bei den vegetativen Organen die gleiche ist wie beim Muskel (es finden sich auch bei den vegetativen Organen alle Charakteristika beider Teilsysteme, so die Abhängigkeit von den vegetativen Regulatoren einerseits, die Verbundenheit der Organfunktion mit fermentativen und oxydativen Stoffwechselprozessen andererseits), so ist anzunehmen, daß der Organfunktion in ihrer Ganzheit beide Teilsysteme zugrunde liegen. Geht man von den mitgeteilten Tatsachen und Erörterungen aus, so erscheint der von *F. Kraus* und *S. G. Zondek* vertretene Gedanke, bei jeder Zelle von einem vegetativen und einem fermentativ- bzw. oxydativ-chemischen Betriebsstück auszugehen, als berechtigt.

Das vegetative System ist die Zusammenfassung der vegetativen Betriebsstücke aller Zellen des Organismus. In diesem vegetativen System, das den Ausgangspunkt und die Grundlage aller Organfunk-

Tabelle 11.

28. XI. bis 29. XI. 1927. Sauerstoffverbrauch des Muskels in reiner O_2-Atmosphäre bei Zusatz von Chinin.

Temperatur 21°.

Zeit	Rechter Gastrocnemius in Ringer, Gewicht 0,16 g		Linker Gastrocnemius in Ringer (Kontrollmuskel) Gewicht 0,163 g	
	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgewicht in cmm	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgewicht in cmm
16—17 Uhr	11	**66**	12	**72**
17—18 „	8	**48**	8	**48**
18—19 „	6	**36**	6	**36**
	Ringer + 0,1% Chinin. hydrochl.			
19—20 Uhr	17	**102**	5	**30**
20—21 „	11	**66**	2	**12**
21—22 „	10	**60**	5	**30**
22—23 „	3	**18**	4	**24**
23—24 „	2	**12**	3	**18**
24— 1 „	1	**6**	4	**24**
1— 2 „	0	**0**	2	**12**
2— 3 „	1	**6**	4	**24**
3— 4 „	1	**6**	3	**18**
4— 6 „	0	**0**	6	**36**
6—13 „	7	**6**	28	**24**

ionen darstellt, spielen die Vorgänge, die wir als rein chemisch zu be-eichnen pflegen, keine wesentliche Rolle. Wie wir beim Muskel sehen, st der chemische Stoffwechsel mit der spezifischen, der animalischen Iuskelfunktion verknüpft. Da wir die gleichen chemischen Prozesse ›ei allen anderen, auch den sog. vegetativen Organen finden, so ist es ehr naheliegend, auch bei ihnen den Stoffwechsel mit der spezifischen)rganfunktion in Zusammenhang zu bringen.

Ist das vegetative System die Zusammenfassung der vegetativen 3etriebsstücke aller Zellen, so kann man das animalische System als ie Zusammenfassung aller chemischen Betriebsstücke, d. h. der mit tarken chemischen Stoffwechselvorgängen verbundenen Zellbetriebs-tücke ansehen. Die Abgrenzung vegetativ-animalisch ist hier nicht nter dem Gesichtspunkte der nervösen Regulierung zu verstehen. *ie bisher übliche Definition des Animalischen, die lediglich unter dem esichtspunkte des animalischen Nerven erfolgt ist, halten wir für nicht enügend.* Die Erfassung der Vorgänge unter diesem Gesichtspunkte t ebensowenig erschöpfend wie die Erfassung des Vegetativen unter em Gesichtspunkte der vegetativen Nerven. Wie im vegetativen

Tabelle 12.

20. X. bis 21. X. 1927. Sauerstoffverbrauch des Muskels bei gewöhnlich Atmosphärenluft und Zusatz von Acetylcholin. Temperatur 20°.

Zeit	Rechter Gastrocnemius in Ringer, Gewicht 0,40 g		Linker Gastrocnemius Ringer (Kontrollmusk Gewicht 0,404 g	
	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgew. in cmm	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch p Stunde Gramm Muskelge in cmm
10 Uhr 45 Min. bis 11 Uhr 45 Min.	24	**60**	24	**60**
11 „ 45 „ „ 12 „ 45 „	17	**43**	19	**48**
	Ringer + Acetylcholin 1:2000			
12 Uhr 45 Min. bis 13 Uhr 45 Min.	24	**60**	26	**65**
13 „ 45 „ „ 14 „ 45 „	21	**52**	23	**57**
14 „ 45 „ „ 15 „ 45 „	21	**52**	21	**52**
15 „ 45 „ „ 16 „ 45 „	19	**48**	20	**50**
16 „ 45 „ „ 17 „ 45 „	16	**40**	17	**42**
17 „ 45 „ „ 18 „ 45 „	17	**42**	17	**42**
18 „ 45 „ „ 19 „ 45 „	16	**40**	16	**40**
19 „ 45 „ „ 20 „ 45 „	14	**35**	14	**35**
20 „ 45 „ „ 3 „ 15 „	68	**26**	65	**25**

Tabelle 13.

6. II. bis 7. II. 1928. Sauerstoffverbrauch des Muskels in reiner O_2-Atmosphä bei Zusatz von Acetylcholin. Temperatur 20°.

Zeit	Rechter Gastrocnemius in Ringer, Gewicht 0,44 g		Linker Gastrocnemius Ringer (Kontrollmusk Gewicht 0,44 g	
	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgew. in cmm	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch p Stunde Gramm Muskelge in cmm
15 Uhr 30 Min. bis 16 Uhr 30 Min.	15	**34**	15	**34**
16 „ 30 „ „ 17 „ 30 „	14	**31**	16	**36**
	Ringer + Acetylcholin 1:20000			
17 Uhr 30 Min. bis 18 Uhr 30 Min.	18	**40**	14	**31**
18 „ 30 „ „ 19 „ 30 „	8	**18**	12	**27**
19 „ 30 „ „ 20 „ 30 „	14	**31**	14	**31**
20 „ 30 „ „ 21 „ 30 „	16	**36**	14	**31**
21 „ 30 „ „ 22 „ 30 „	16	**36**	16	**36**
22 „ 30 „ „ 23 „ 30 „	13	**29**	13	**29**
23 „ 30 „ „ 24 „ 30 „	10	**22**	8	**18**
24 „ 30 „ „ 10 „ 30 „	107	**24**	105	**24**

Tabelle 14.

6. II. bis 7. II. 1928. Sauerstoffverbrauch des Muskels in reiner O_2-Atmosphäre bei Zusatz von Acetylcholin. Temperatur 20°.

Zeit	Rechter Gastrocnemius in Ringer, Gewicht 0,60 g	
	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgewicht in cmm
14 Uhr 30 Min. bis 15 Uhr 30 Min.	22	**37**
15 „ 30 „ „ 16 „ 30 „	21	**35**
16 „ 30 „ „ 17 „ 30 „	20	**33**
	Ringer + Acetylcholin 1:20000	
17 „ 30 „ „ 18 „ 30 „	24	**40**
18 „ 30 „ „ 19 „ 30 „	16	**27**
19 „ 30 „ „ 20 „ 30 „	17	**28**
20 „ 30 „ „ 21 „ 30 „	18	**30**
21 „ 30 „ „ 22 „ 30 „	18	**30**
22 „ 30 „ „ 23 „ 30 „	16	**27**
23 „ 30 „ „ 24 „ 30 „	10	**17**
24 „ 30 „ „ 10 „ 30 „	113	**19**

Tabelle 15.

6. II. bis 7. II. 1928. Sauerstoffverbrauch des Muskels in reiner O_2-Atmosphäre bei Zusatz von Acetylcholin. Temperatur 20°.

Zeit	Rechter Gastrocnemius in Ringer, Gewicht 0,25 g	
	O_2-Verbrauch in cmm	O_2-Verbrauch pro Stunde u. Gramm Muskelgew. in cmm
14 Uhr 30 Min. bis 15 Uhr 30 Min.	10	**40**
15 „ 30 „ „ 16 „ 30 „	9	**36**
16 „ 30 „ „ 17 „ 30 „	10	**40**
	Ringer + Acetylcholin 1: 20 000	
17 Uhr 30 Min. bis 18 Uhr 30 Min.	8	**32**
18 „ 30 „ „ 19 „ 30 „	12	**48**
19 „ 30 „ „ 20 „ 30 „	10	**40**
20 „ 30 „ „ 21 „ 30 „	12	**48**
21 „ 30 „ „ 22 „ 30 „	12	**48**
22 „ 30 „ „ 23 „ 30 „	7	**28**
23 „ 30 „ „ 24 „ 30 „	6	**24**
24 „ 30 „ „ 10 „ 30 „	99	**40**

Geschehen der vegetative Nerv nur einen Faktor darstellt, dürfte auch im animalischen Geschehen der animalische Nerv nur ein Glied bedeuten. Wichtiger als der Nerv, dessen Funktion nur eine regulierende ist, sind die Vorgänge an den Zellen der Erfolgsorgane, durch die das Vegetative und Animalische nach außen hin in Erscheinung tritt. Geht man von dieser Vorstellung aus, so gelangt man zu der Einsicht, daß die animalische Funktion des quergestreiften Muskels — abgesehen von der Art ihrer Auslösung — nichts Besonderes darstellt; auch die sogenannten vegetativen Organe sind durch eine Funktion ausgezeichnet, die der animalischen des quergestreiften Skelettmuskels entspricht. Das animalische Geschehen beim quergestreiften Muskel (die Zuckungsfunktion) tritt nach außen allerdings ganz besonders deutlich in Erscheinung, weil es zu einem besonderen nervösen Regulationssystem in Beziehung getreten ist. — *Die Abgrenzung des Vegetativen vom Animalischen, auch an der Zelle des Erfolgsorgans, ist notwendig, um dem Wesen der Zellvorgänge näher zu kommen.* Bei der Beurteilung physiologischer und pathologischer Vorgänge pflegt man für gewöhnlich den chemischen Stoffwechsel in den Vordergrund zu stellen. Diese Betrachtungsweise ist aber *nicht erschöpfend.* Man erfaßt in erster Linie die mit der spezifischen Funktion eines Organs zusammenhängenden Vorgänge, berücksichtigt aber nicht genügend das, was allen Zellen gemeinsam zugrunde liegt und was wohl in erster Linie für die Gestaltung der Person bestimmend ist. Dies sind das Vegetative, bzw. die im vegetativen System zusammengefaßten vegetativen Anteile der Zelle, bei deren Funktionsablauf der sog. chemische Stoffwechsel keine, zum mindesten keine führende Rolle spielt. Der Erforschung dieses Anteils der Zellfunktion dürfte in Zukunft eine nicht geringe Bedeutung sowohl in der Physiologie wie Pathologie zukommen.

(Aus der II. medizinischen Klinik der Charité, Berlin.)

Die Staupe als Modellversuch zur Poliomyelitis*.

Von

F. H. Lewy.

Es könnte fast den Anschein haben, als ob bei der Auswahl unserer Laboratoriumstiere nur der Wunsch und die Notwendigkeit maßgeblich waren, zum Studium der Bedingungen menschlicher Infektionskrankheiten in Serien ein handliches und wohlfeiles Objekt zu besitzen. Dabei ist vielfach übersehen worden, daß die üblichen Versuchstiere an den entsprechenden Erregern zum Teil nicht erkranken, sondern sie nur beherbergen, also gar nicht als ein geeignetes Objekt anzusehen sind. Vor allem ist aber fast in Vergessenheit geraten, wie fruchtbar sich seit den grundlegenden Untersuchungen *Pasteurs* die *Erforschung der dem Tier eigentümlichen Seuchen* nicht nur für die Tierheilkunde, sondern speziell *als Modellversuch* für die verschiedensten menschlichen Erkrankungen immer wieder erwiesen hat. Das gilt insbesondere für diejenigen menschlichen Infekte, die sich noch gar nicht aufs Tier übertragen lassen, wie die multiple Sklerose, oder nur auf sehr kostspielige und schwer zu haltende, wie Affen (Poliomyelitis).

Solche Modellversuche an Tierkrankheiten haben, wie *de Kruif* in seinem „Mikrobenjäger" so witzig ausführt, die Eigentümlichkeit, daß sie meist ganz wo anders hinführen, als eigentlich beabsichtigt war. Diese Erfahrung hat sich auch bei der Bearbeitung der Encephalitis lethargica wieder bewährt. Sie hat zur Entdeckung des *Kling*schen Encephalitozoon, des Herpesvirus durch *Levaditi* geführt und überhaupt unsere Kenntnisse von den filtrierbaren Vira und ihren Eigentümlichkeiten wesentlich gefördert, auch wenn keines von ihnen der wirkliche Erreger der menschlichen Lethargica ist.

Ich selbst hatte mir als *Modellversuch zur Encephalitis die Hundestaupe* ausgewählt, deren Verwandtschaft und Verlaufsähnlichkeit mit der menschlichen Grippe von Ärzten und Veterinären immer wieder hervorgehoben worden war. Das erste, was ich wider Erwarten fand, war ein cystenartiges Gebilde aus der Gruppe der Encephalitozoa[1]. Da es

* Mit Unterstützung der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft.

[1] *Kantorowicz* und *Lewy*, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. **49**. 1921.

aber nicht gelang, das Encephalitozoon cuniculi auf den Hund zu übertragen, so habe ich angenommen, daß es sich um eine eigene Spezies handelt, die als *Encephalitozoon canis* zu bezeichnen ist. Sitz und Auftreten dieser Cysten gerade in den stärkst entzündlichen Partien des Staupegehirns ließen an die Möglichkeit denken, den Erreger der Staupe gefunden zu haben. Diese Meinung bestärkten gewisse immunbiologische und Übertragungsversuche[1]. Aber sehr schnell stellte sich heraus, daß zwar die serologischen Befunde stimmten, insofern die Tiere wirklich Staupe aquiriert hatten, daß aber die Erkrankung auch zustande kam, wenn man die relativ großen Encephalitozoen sicher abgefiltert hatte[2].

Damit war bereits einwandfrei bewiesen, daß der Erreger der Staupe ein filtrierbares Virus und bei den Übertragungen von Encephalitozoon nur mitgeschleppt war. Diese schon von *Carré*[3] angegebene Filtrierbarkeit des Staupevirus ist unlängst von *Dunkin* und *Laidlaw*[4] bestätigt worden. Aber auch in anderer Beziehung brachte die systematische Untersuchung der Staupe Überraschungen, die zeigten, daß Staupe und Encephalitis lethargica sich in mancher Beziehung ganz unterschiedlich verhielten[5] und daß die *Staupe viel nähere Beziehungen zur Poliomyelitis* besitzt, ohne daß allerdings eine Identität der Erreger anzunehmen wäre. Denn auch hier bestehen Unterschiede, die aber mehr quantitativer als qualitativer Art zu sein scheinen. Diese Analogie aufzuzeigen ist der Zweck der folgenden Auseinandersetzungen, deren ausführliche protokollarische Darstellung zusammen mit meinen Mitarbeitern *R. Freund*, *J. Helbron*, *M. Witlin* an anderer Stelle erfolgen wird.

Infektionsmöglichkeiten und Wege.

In früheren Arbeiten war bereits festgestellt worden, daß Gehirn, Milz und Lymphdrüsen, wahrscheinlich auch Liquor zur Übertragung des Erregers dienen können, daß aber die Exkremente nicht infektiös sind. In diesem Sinne spricht auch das Verhalten der Niere sowie die Erfahrung, daß es nie gelungen ist, durch Verfütterung infektiösen Materials die Staupe zu übertragen. Es ist mehrfach vorgekommen, daß Hunde, die sich nachher als infektionsfähig erwiesen, an Staupe verendete Tiere mit Ausnahme von Kopf und Läufen, also unter Ausschluß der infektiösen Sekrete aufgefressen haben, ohne zu erkranken. Dem entspricht die Erfahrung *Levaditis*[6] bei der Poliomyelitis, der

[1] Klin. Wochenschr. 1925, S. 1254, Nr. 1—4.

[2] Klin. Wochenschr. 1926, S. 272, Nr. 5—7.

[3] Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **140**. 1908.

[4] Rep. of the Distemper Field Fund. Medical Research Laborat. Mill. Hill. **39**. 1926.

[5] Klin. Wochenschr. 1926, S. 886, Nr. 8—10.

[6] *Ectodermoses neurotropes.* Monogr. de l'Instit. Pasteur. Masson & Cie., Paris 1922.

durch Verfüttern von Poliomyelitismaterial oder damit infizierter Milch ebenfalls Affen nicht zu infizieren vermochte.

In der *Infektiosität von Blut und Liquor* laufen Poliomyelitis und Staupe jedoch nicht ganz parallel. Bei ersterer ist das Blut überhaupt sehr selten, der Liquor nur in der Inkubation infektiös. Demgegenüber haben von 4 mit Liquor eines seit 3 Wochen staupekranken Hundes geimpften Tieren 3 eine tödliche Staupe bekommen, ebenso von 2 mit Herzblut geimpften einer. Die beiden nicht erkrankten erwiesen sich serologisch als immun.

Mehr praktisches Interesse bieten die Infektionsmöglichkeiten, die in der Natur vorkommen. Während bei der Poliomyelitis außer dem Nervensystem nur Mandeln, Rachenschleimhaut und Speichel bzw. Nasenschleim infektiös ist, alle inneren Organe aber unwirksam bleiben, macht bei der Staupe, wie erwähnt, die Milz eine Ausnahme. Aber auch hier erweist sich die Infektion mit *Nasenschleim,* der mittels Tupfer gewonnen und auf Nase und Rachen eines jungen Hundes verrieben ist, *am besten geeignet, um die spontane Staupeinfektion nachzuahmen.* Wenigstens sieht man bei diesem Infektionsmodus ausgesprochen selten jene schwer toxischen Formen, wie sie bei der Übertragung von Gehirn, Milz usw., besonders bei Verwendung sehr virulenten Materials, sehr häufig auftreten. Hier spielt wohl die Menge des infektiösen Materials eine erhebliche Rolle. Dafür spricht die Erfahrung, daß das gleiche Material bei längerwährendem Glycerinaufenthalt statt der anfänglichen schwer toxischen Erkrankung zunächst eine schwer katarrhalische und schließlich immer leichtere Typen hervorruft.

Nicht zu unterschätzen ist natürlich auch die *normale Resistenz,* die der Nasenrachenraum gegenüber dem Subduralraum oder der intracutanen Verimpfung besitzt. Diese normale Resistenz wird einerseits herabgesetzt durch zufällig bestehende entzündliche Veränderungen, wird aber auch ohne diese bei hochgradiger Virulenz durchbrochen. Das gleiche hat *Levaditi* bei der Poliomyelitis gefunden. Bei dieser erwies sich die Lymphbahn als Weg von der Nase zum Riechkolben, wie *Levaditi* auch zeigen konnte, daß das *Poliomyelitisvirus einen* peripheren *Nerven entlang* bis zur gleichseitigen Rückenmarkshälfte *wandern* kann.

Ähnliche Erfahrungen habe ich *bei cornealer Infektion mit Staupe* gemacht. Eines der frühesten Zeichen der angegangenen Staupeinfektion ist die Neuritis optica. Nicht selten sieht man nun, daß bei der cornealen Infektion des *einen Auges die Papillitis zunächst am andern Auge auftritt,* gelegentlich sogar von einer parenchymatösen Frühkeratitis gefolgt ist. Auch hier muß also das *Virus den Opticus entlang zum andern Auge gewandert* sein.

Die *Infektionsmöglichkeit mit Nasensekret und Speichel* betrifft die für Mensch und Tier praktisch wichtigste Gefahr. Besteht doch längst kein

Zweifel mehr, daß nicht nur Poliomyelitiskranke, sondern auch Genesene und sogar nie sichtlich Erkrankte Monate und Jahre lang infektionskräftiges Virus in ihrem Nasenrachenraum beherbergen können. Trotzdem ist die Gefahr bei der Staupe insofern eine größere, als praktisch jeder Hund für Staupe infektionsbereit ist, während Mensch und Affe gegen die Kontaktinfektion mit Poliomyelitis relativ immun sind. Da nun nach den Versuchen von *Flexner* und *Lewis*[1] experimentell auch von den Affen 90% infizierbar sind, wobei ähnlich wie bei Mensch und Hund die jüngeren sich geeigneter erweisen, so muß wohl die natürliche Immunität des Nasenrachenraums bei der Poliomyelitis eine besondere Rolle spielen.

Wenngleich wir über die *individuelle Resistenz* noch wenig wissen, so kennen wir doch eine Reihe *exogener Momente*, die geeignet sind, sie zu vermindern. Diese Erfahrung kommt z. B. in folgendem Versuch zum Ausdruck. 4 Hunde werden gleichzeitig mit demselben Material geimpft. 2 erkranken an Staupe und sterben, 2 bleiben gesund. 5 Wochen später werden letztere wiederum geimpft und bekommen jetzt eine schwere Staupe.

Unter diesen Umständen schien es von Interesse zu sein, die *Bedeutung des Allgemeinzustandes für die Infektionsbereitschaft* zu untersuchen. Von Hundezüchtern wird sehr vielfach angegeben, man dürfe jungen Hunden kein oder nur wenig Fleisch geben, um sie vor Staupe zu schützen. Dabei ist doch nicht zu verkennen, daß der Hund als ausgesprochenes Raubtier nur in Fleisch und Knochen eine adäquate Ernährung bezieht und niemals unter natürlichen Verhältnissen sich Gemüse als Nahrung aussucht.

Es wurden 6 Hunde eines Wurfes zwischen 1700 und 2080 g schwer in einen Versuch genommen, 3 von ihnen 5 Wochen lang *nur mit Fleisch*, die 3 anderen *nur mit Gemüse ernährt*. Nach dieser Zeit wogen die Fleischgenährten $1^1/_2$—2 mal soviel wie die mit Gemüse genährten. Bei der Infektion durch Kontakt mit 2 Hunden mit Straßenstaupe erkrankten beide Parteien jedoch ganz gleichmäßig. Je 2 von ihnen starben in annähernd gleicher Zeit und mit gleicher Inkubationsdauer, je einer überlebte nach Überstehen typischer Staupe und unter Hinterlassung serologischer Immunität.

Filtration.

Etwas bessere Einblicke in die Infektionsbedingungen verschafft uns das Arbeiten mit filtriertem Material. Zu unseren früheren Versuchen hatten wir ausschließlich Porzellankerzen benutzt, die immerhin nur einen ungefähren Überblick über die Größe der passierenden Teilchen erlauben. Die Angaben der Literatur über die von verschiede-

[1] Journ. of the Americ. med. assoc. 1910.

nen Autoren verwandten Berkefeld- und Chamberland-Kerzen sind vielfach irrtümlich, insofern die Firmenchiffern für Zeichen unterschiedlicher Durchlässigkeit gehalten wurden, während sie sich nur auf die Form des Kopfes und die Glasur beziehen. Im ganzen kann man über diese Kerzen nur aussagen, daß die Chamberlandkerze eine Porengröße von 0,2—0,4 μ, die Reichelkerze etwa halb so große, die Berkefeldkerze etwa doppelt so große Poren besitzt (*Bechold*). Genauere Werte sind nur durch geeichte Membranfilter nach *de Haan* zu erhalten, die wir in den Porengrößen 0,5, 0,4, 0,35, 0,2 μ Kongorot- und Benzopurpurindicht verwendeten[1]. Letztere erwiesen sich für unsere Zwecke als ungeeignet, da sie einen hohen Druck verlangen, während wir prinzipiell ohne Druck und nur unter Ansaugen mit dem Wasserstrahl durchsaugten, so daß in 15 Minuten die nötige Menge durchfiltriert war.

Bei diesen Filtratversuchen ergab sich, daß *das Staupevirus* kongorotdichte Filter, d. h. solche mit einer Porenweite von etwa 60 $\mu\mu$ *noch passiert.* Dabei ist zu sagen, daß diese letzteren Filter bereits eine erhebliche Menge zurückhalten, so daß die Erkrankung merklich leichter verläuft. Bei Filtern bis zu 0,2 μ Porengröße herab spielt das aber noch keine Rolle. Filtriert man mit solchen Membranen Gehirn über 6 Filialgenerationen, so kann man von einer nennenswerten Abschwächung der Erkrankung nicht sprechen. Das steht sogar in einem gewissen Gegensatz zu den Erfahrungen bei generationsweisem Fortimpfen unfiltrierten Materials. Hier kommt es bei Staupe wie Poliomyelitis gar nicht so selten zu einen Abreißen des Stammes, so daß *Levaditi* bei letzterer anfangs irrtümlicherweise eine natürliche virulicide Kraft der Nervensubstanz annahm.

Sehr klar geht aus den Filtratversuchen hervor, daß eine *überstandene Infektion mit Passagestaupe vor einer artifiziellen Nachinfektion mit Straßenstaupe*, z. B. suboccipital oder intracutan, *nicht schützt*, daß aber auch *letztere eine* dritte, und zwar *Kontaktinfektion mit hoch virulentem Material nicht verhindert.* Das sind Erfahrungen, die den Veterinären empirisch längst bekannt sind. Hunde, die eine Staupe auf dem Lande durchgemacht haben, erkranken in der Stadt von neuem und sind durch die besonders bösartige Infektion in den Hundekliniken erneut gefährdet. Anscheinend verleiht eine typische, aber leichte Staupe eben nur eine lokale, nicht eine generelle Immunität. Durch exogene Momente kommt es dann zu erneutem Aufflammen. So ist bekannt, daß die Angst und Aufregung der Hunde bei Verbringung in eine Ausstellung, aber auch die Versetzung in ein anderes Milieu oder in andere Ernährungsbedingungen ein geeignetes auslösendes Moment bilden können. Nicht selten passiert es, daß ein Hund in der Klinik seine Staupe hinter sich hat und völlig genesen seinem Besitzer zurückgegeben wird, um nach wenigen Tagen mit schwerer Staupe zurückzukommen.

[1] Firma: Dr. Kraatz, Göttingen.

Solche *Rezidive* sind nach der Poliomyelitis wohl bekannt. *Römer*[1] berichtet von einem Affen, der 3 Wochen nach seiner Genesung ein tödliches Rezidiv bekam, und *Levaditi* und *Stanesco*[2] fanden im chronischen Stadium der Affenpoliomyelitis neben alten Narben frische Entzündungsherde. Auch beim Menschen sind solche Rezidive nach Monaten, angeblich sogar nach Jahren beobachtet worden.

Roemer und *Joseph*[3] ebenso wie *Flexner* und *Lewis* und *Levaditi* war es aufgefallen, daß manche Affen erst bei der 2. oder 3. Poliomyelitisimpfung angingen. Bei der Staupe sind diese Nachinfektionen vielfach dadurch charakterisiert, daß sie einen torpiden Verlauf mit Untertemperatur und ohne typische Erscheinungen, aber mit auffallender Kachexie und Neigung zu Lähmungen nach Art toxischer Prozesse nehmen. Ihr spätes Auftreten erinnert an ähnliche Verhältnisse beim Diphtherietoxin.

Das Hauptinteresse der Filtrierversuche beansprucht aber doch die *erstaunliche Kleinheit der Teilchengröße*, die jedenfalls unter 60 $\mu\mu$ bleiben muß, während die Globoid Bodies der Poliomyelitis[4] auf 200—300 $\mu\mu$ angegeben werden. Es handelt sich also beim Staupevirus um einen kolloiddispersen Körper bereits *nahe der Grenze der Molekulardispersität.* Dem entspricht die Erfahrung im Verdünnungsversuch.

Bestimmung der minimalen Infektionsmenge.

Schon die Erfahrung, daß das Staupevirus eine kolloiddisperse Phase darstellt, weist auf seine große Verdünnbarkeit hin. Trotzdem ist es überraschend zu hören, daß noch eine Verdünnung von 1 auf 20 Milliarden, d. h. 20^{-10} g sicher zu einer Infektion reichen, die nicht nur klinisch typisch verläuft, sondern auch eine Immunität sowohl gegen Nachimpfung als auch gegen Kontaktinfektion hinterläßt.

Setzt man systematische Verdünnungsreihen an, so zeigt sich, daß in der Größenordnung zwischen 20^{-1} und 20^{-7} g pro Infektionsdosis weder in der Dauer der Inkubation noch der Lebenszeit, noch in Symptomen oder Verlauf eine wesentliche Differenz besteht. Mit seltener Regelmäßigkeit beträgt die Inkubation 2—4 Tage, während der Tod durchschnittlich am 6. bis 8. Tage erfolgt. Erst bei einer Verdünnung von 20^{-8} verlängert sich die Inkubation auf 8, die Lebenszeit auf 19 Tage, um bei 20^{-9} auf 11 und 38 Tage bei leichtem Verlauf anzusteigen. Bei milderem Virus können mit 20^{-8} g geimpfte Hunde sogar überleben. Aber noch bei 20^{-10} g verläuft die am 8. Tage auftretende Erkrankung klinisch ganz typisch mit den bekannten katarrhalischen Erscheinungen, mit

[1] Münch. med. Wochenschr. 1909.
[2] Compt. rend. de la soc. de biol. **68**. 1910.
[3] Münch. med. Wochenschr. 1910.
[4] *Flexner* und *Noguchi*, Journ. of exp. med. **18**. 1913.

ıarenchymatöser Keratitis, aber auch mit cerebralen Symptomen und ler üblichen Kachexie. Allerdings haben diese Hunde meist nur 3 Tage 'ieber, sind aber immun gegen jede Nachimpfung.

Damit erweist sich der *Staupeerreger* zugleich mit dem der Maul- und Klauenseuche *als einer der kleinsten bisher bekannten Krankheitserreger.* eine minimale Infektionsdosis ist erheblich kleiner als *Levaditi* sie für 'oliomyelitis angibt, der dieses bei einer Verdünnung von 1 : 10 000 ereits unwirksam fand. Das deckt sich mit den Befunden dieses .utors über die Filterdurchlässigkeit des Poliomyelitiskeims. Merk-ürdig ist, daß *Dunkin* und *Laidlaw* für ihren Staupestamm als oberste erdünnungsgrenze 1 : 100000 angeben. Aber wie schon kurz erwähnt, egen hier Irrtumsmöglichkeiten vor. Nach *Leinert* und *Wiesner*[1] ver-ndern zu starke Konzentrationen oder verspäten wenigstens den Aus-uch der Poliomyelitis. Es ist also nicht gleichgültig, wenn die eng-ischen Forscher prinzipiell am 3. Krankheitstage entnommenes Material nscheinend frisch verwenden. Die Variation der Versuchsbedingungen möglicht sehr unterschiedliche Befunde. Schon die Tatsache, daß *unkin* und *Laidlaw* als pathologisch-anatomisches Differentialdia-gnosticum der Staupe gegen Herpes-, Pocken- usw. Encephalitis angeben, ιß bei der Staupe ein rein parenchymatös-degenerativer Prozeß ohne ifiltrativ entzündliche Erscheinungen besteht, zeigt, daß sie mit einem ıitigierten Passagevirus gearbeitet haben. Gerade die von ihnen ver-ıßten Erscheinungen bilden das Charakteristikum der Straßenstaupe. ber es ist in der Tat interessant, daß die Gehirne von Passagestaupe-hnden ohne irgendwie erhebliche histo-pathologische Erscheinungen i der Weiterverimpfung vollvirulent sind. Das deckt sich mit den Er-fahrungen von *Levaditi* und *Landsteiner*[2], die am 2. bis 7. Tage der Polio-myelitisinfektion das Nervensystem zwar ansteckend, aber histologisch nch völlig unverändert fanden.

Infektionsversuch mit aufgeschlossenem Gehirnmaterial.

Das eben charakterisierte Verhalten des Gehirns ließ die Frage nach den *Sitz des Krankheitserregers* innerhalb der Zellen oder diffus in den Gewebssäften aufwerfen. Zu ihrer Beantwortung wurde Gehirn frisch m Kieselgur verrieben und zentrifugiert. 2 Hunden wurde der Boden-satz, 2 anderen der klare Überstand einverleibt. Es erwies sich beides Material als nicht übermäßig virulent, aber der Bodensatz als zweifellos nfektiöser, dafür zeigte der Überstand eine Neigung zu toxisch nervösen Symptomen ohne katarrhalische Erscheinung. Eine Immunität hat einer der 4 Hunde erworben, alle 4 konnten durch Kontakt mit Straßen-

[1] Studien über die Heine-Medinsche Krankheit. Deuticke, Wien 1911.
[2] Compt. rend. de l'Acad. des Sc. 1909 et Compt. rend. de la soc. de biol. 1910.

staupe in typischer Weise infiziert werden, aber diese Nachinfektio
verlief leicht und bei keinem tödlich. Daß es sich hierbei um ein
durch die Vorimpfung erworbene Resistenzerhöhung und nicht um ei
wenig virulentes Virus gehandelt hat, darf man wohl daraus schließen
daß 3 von einem dieser leicht erkrankten Tiere angesteckte Kontrol
hunde sämtlich in der üblichen Zeit starben.

Abtötungs- und Konservierungsversuch.

Nicht nur zur Frage der Differenzierung des Virus, sondern vo
allem aus rein praktischen Gründen ist die Kenntnis der Abtötungs
oder Überlebensmöglichkeiten von größter Wichtigkeit. Haben wir doc
gesehen, daß *Poliomyelitis wie Staupe unter natürlichen Bedingunge
wohl stets auf dem Wege der Tröpfcheninfektion verbreitet* wird. Welch
Mittel geeignet sind, den Nasenrachenraum des Erkrankten oder de
Trägers zu desinfizieren, wie lange sich das Virus im aufgetrocknete
Staub infektiös hält, ist ebenso wichtig zu wissen, wie mit welchen Mittel
man wirksam Gegenstände und Umgebung des kranken Menschen un
Tieres desinfiziert.

Der Verdacht, daß die üblichen Desinfektionsformen gegenübe
manchen menschlichen Erkrankungen, zu denen gerade auch Poliomyel
tis, Scharlach, Pocken gehören, nicht die gewünschte Wirkung haben
ist nicht neu. Aber die Unmöglichkeit der Züchtung dieser filtrierbare
Vira erschwert die Auswahl zweckmäßiger Desinfizientien. Das sollt
bei experimentellem Arbeiten nicht der Fall sein.

Dunkin und *Laidlaw* haben mit großen Mitteln eine Hundefarm mi
getrennten Häusern für infizierte und nicht infizierte Tiere angeleg
nachdem es ihnen nicht gelungen war, Kontrolltiere im Infektionshau
auch in besonderen Käfigen und bei größter Antisepsis gesund zu e
halten. Sie gingen dazu über, das Gerät, die Tücher, alle Gegenstände
die mit den Tieren in Kontakt kamen, ja sogar das Essen zu sterilisieren
als das noch nicht genügte, beschränkten sie das Personal auf 3 ganz vo
der übrigen Welt abgeschlossene Menschen, die nur in fest anliegende
Gummianzügen und -schuhen den Raum betreten durften, dessen Ei
gangsflur dauernd unter 1proz. Lysol stand, mit dem auch Hand
schuhe, Kleidung usw. des Wartepersonals ständig gereinigt wird. Abe
alle diese Maßnahmen und selbst das Eintauchen der Drahtkäfige i
Lysol hinderten eine Stallinfektion nicht.

Diese Erfahrungen müßten den Eindruck erwecken, daß das Staupe
virus eine geradezu infernalische Infektiosität und Widerstandsfähi
keit gegen Desinfizientien besitzt. Aber es geht hier wie mit der Aseps
in der Chirurgie. Nicht auf die Dauer, sondern auf Art und Materi
der Reinigung, auf die Kenntnis von dem, was infektiös und was nich
infektiös ist, kommt es an. So ergibt sich aus der folgenden systemat

schen Untersuchung, daß in der Tat die von den englischen Forschern verwandten Desinfektionsmittel ungeeignet sind, das Virus abzutöten, während es mit andern ziemlich leicht gelingt.

Die besten Bakteriengifte, wie *Karbol und Formol,* erweisen sich als ınbrauchbar. $^1/_2$ und 1proz. Karbollösung ist ebenso unwirksam wie $^1/_7$ ınd 1proz. Formalinlösung. Höchstens daß durch die starken Konzenrationen die Inkubation etwas verkürzt, der Tod etwas verzögert wird. Ebensowenig desinfiziert Rindergalle. In diesen Beziehungen ähneln sich Staupe- und Poliomyelitisvirus wieder weitgehend. Es ist also auch venig aussichtsreich, wenn *Flexner* zur Poliomyelitisbehandlung Uroropin empfiehlt, weil es im Liquor Formalin abspaltet. Ebenso vertändlich sind aber auch die englischen Mißerfolge mit Lysol. Denn wir ıaben in unseren negativ verlaufenen Versuchen durchgehend zerriebenes Gehirnmaterial mit dem Desinfiziens 2 Stunden im Brutschrank und lann noch 12—24 Stunden bei Zimmertemperatur in Kontakt gehalten, lso eine viel innigere Durchmischung herbeigeführt, als etwa beim Abvaschen eines Gegenstandes.

Als sehr viel wirksamer erwies sich der viel verrufene *Weißkalk.* In llen Büchern erfahrener Veterinäre wird wiederholt, man solle sich ja icht auf die äußere Schönheit des Weißkalkens verlassen, viel wichtiger ei das Abwaschen mit Lysol. Demgegenüber hat nach unseren Erahrungen Weißkalk in der zum Anstreichen üblichen dünnen Konsistenz ine recht weitgehende, wenn auch nicht absolut desinfizierende Wirung, während die Vermengung mit einer breidicken Aufschwemmung venigstens den Tod bei schwerer Erkrankung verhindert. Auch hier ereist sich also die größere Oberfläche des Desinfiziens als bedeutungsoll.

Das *wirkungsvollste Abtötungsmittel für Staupe und Poliomyelitisirus ist Kaliumpermanganat* 1 : 1000. Man wird also dieses billigste und as Material am wenigsten angreifende Desinfiziens sinnvoll für alles verenden, was überhaupt Flüssigkeit verträgt, vom Gurgelwasser bis zum Läfigreinigen.

Von besonderem Interesse für die Frage der Schutzimpfung, aber ıch der Epidemiologie ist der Virulenzverlust bei Austrocknen, Kälte nd Wärme.

Austrocknen von Staupegehirn im luftverdünnten Raum oder über ottasche vermindert in 27 Tagen die Virulenz gar nicht. Nach 52 Tagen krankte ein Hund überhaupt nicht, der andere nach 7 Tagen unspezisch, erwies sich aber einige Monate später gegen Kontaktinfektion als ıcht immun. Zwischen 27 und 52 Tagen liegt also die Grenze der Aneckungsfähigkeit.

Ähnlich ungenügende Bedingungen schafft das *Erhitzen.* Eine Stunde Erhitzen auf 45° verhindert die Erkrankung nicht, beim einen Hund

nicht einmal den Tod, während beim anderen bei verlängerter Inkubationszeit und mittelschwerem Verlauf keine Immunität gegen nachfolgende Kontaktinfektion erreicht wurde. Genau das gleiche Ergebnis hatte 1stündiges Erhitzen auf 60° bei 2 Hunden. In dieser Breite muß also wohl die Grenze der Hitzebeständigkeit liegen. Aber das sind an nicht sporulierenden Bakterien gemessen auch ganz ungewöhnliche Hitzegrade. *Leiner* und *Wiesner* fanden, daß 15—20 Minuten Erhitzen auf 60° oder 1 Stunde auf 50° Poliomyelitisvirus vollkommen zerstört.

Von den Hilfsmitteln der Natur scheint das *Einfrieren* das wirksamste zu sein. Nach 27 Tagen war von 2 Hunden einer ganz symptomfrei geblieben, einer nach 3 Tagen in typischer Weise erkrankt aber gesundet. Nach 40 Tagen war das Virus unwirksam. *Levaditi* und *Landsteiner* fanden Poliomyelitisvirus, das sie 11 Tage einfrieren ließen, noch wirksam. Dieser experimentelle Befund deckt sich mit der epidemiologischen Erfahrung, daß die Poliomyelitis in steiler Kurve im August ansteigt, um im November wieder ihren niedrigsten Punkt zu erreichen. Ebenso soll eine harter Winter die Staupe schnell zum Verschwinden bringen.

Wenn es auch nicht gelingt, das Staupevirus zur Vermehrung zu bringen, so besitzen wir doch die Möglichkeit, es *in* 50proz. *Glycerin etwa* 56 *Tage im Eisschrank zu konservieren.* Das ist genau die gleiche Zeit, die *Roemer* und *Joseph* für Poliomyelitisvirus fanden, während *Flexner* und *Amos*[1] dasselbe 6 Jahre lang virulent erhalten konnten. Ein Überleben der Keime läßt sich nach *Dunkin* und *Laidlaw* aus dem Blut in Bouillon im Brutofen für 6 Tage erreichen. Aber Subkulturen waren nicht erzielbar. Ich habe den Versuch gemacht, das *Virus in Ei zu konservieren.* Am 3. XII. 1925 wurden frische gereinigte Hühnereier durch die Schale mit Gehirnaufschwemmung von Straßenstaupe beschickt. Die gleichzeitig beimpften Hundekontrollen starben nach 8—10 Tagen, die Eier wurden 2 Monate im Brutschrank gehalten und dann von ihnen auf Hunde abgeimpft, die an einer anfangs etwas atypischen Staupe sofort erkrankten und nach 24 Tagen unter den üblichen Erscheinungen starben. Es läßt sich also auf diese Weise Material wenigstens 62 Tage virulent erhalten.

Infektion mit abgebundenem Gehirn.

Gelegentlich der Nachimpfung bei den Filtratversuchen wurde bereits auf die Möglichkeit der Rezidive hingewiesen und auf die Angabe von *Kling* und *Levaditi*[2], daß der Poliomyelitiskranke in den 9—54 Jahren bis zum evtl. Auftreten des Rezidivs infektiös bleibt. Aber darüber hinaus sieht *Levaditi* in der Auswahl der Individuen bei der Verbreitung

[1] Journ. of exp. med. **25**. 1917.

[2] Etudes sur la poliomyelit. aigue épidem. Paris, Mathétot. 1913.

ler Poliomyelitis ein Zeichen jedesmalig erworbener Immunität. Nach *Flexner* und *Clark*[1] ist außer Serum in den ersten 2 Monaten der Erkrankung auch der Liquor antikörperhaltig.

In unserem Versuch haben wir 3 Hunde mit Gehirnemulsion 1 : 20 geimpft, die 2 Stunden im Brutschrank mit der gleichen Menge Liquor eines staupeimmunen Hundes vermischt war. Bei 4 weiteren Hunden wurde das Gehirn mit Blutserum abgebunden, außerdem 2 Kontrollen mit frischem Material geimpft. Die mit liquorabgebundenem Gehirn geimpften Hunde und die Kontrollen starben nach 2—12 Tagen. Es wirkte das *liquorabgebundene Material eher noch toxischer als das frische. Das mit Serum abgebundene Material erwies sich jedoch als völlig avirulent*, kein einziger Hund erkrankte oder wurde serologisch immun. Dabei bewährte sich die Erfahrung von *Flexner* und *Lewis*, daß nicht nur das Serum geheilter, sondern auch das junger, sicher noch staupefreier Tiere wie bei der Poliomyelitis abbindet. Die serologischen Untersuchungen lassen keinen Zweifel an dem von uns experimentell noch nicht verifizierten, aber epidemiologisch ganz unbestrittenen Faktum, daß wie bei der Poliomyelitis, so auch bei der Staupe die Abwehrkraft des Blutserums allmählich verschwinden kann. *Levaditi* und *Netter*[2] vermißten sie 1 Jahre nach einer Poliomyelitis und von unseren Hunden erwies sich einer, der vor 7 Jahren eine nervöse Staupe durchgemacht hatte, serologisch nicht mehr als immun.

Bakteriologische Befunde.

Die gleichen Irrwege, die die Bakteriologie bis zur Entdeckung des filtrierbaren Virus bei der Poliomyelitis gegangen ist, haben sich bei der Staupe wiederholt. Und die mannigfachen Sera zur Heilung oder Verhütung von Poliomyelitis und Staupe beruhen alle auf solchen Bakterienbefunden. Bei der Poliomyelitis kann man wohl ernsthaft nur über die *Rosenow*schen[3] Befunde von *Diplostreptokokken* diskutieren, während bei der Staupe auch noch der *Bacillus bronchosepticus*[4] eine größere Rolle spielt. Mit Recht wehren sich *Dunkin* und *Laidlaw*[5] gegen die Anerkennung dieses Keimes als Erreger der Staupe und weisen ihm die Rolle des Trägers einer Sekundärinfektion zu. Nach unseren Erfahrungen kann man sogar noch weitergehen und den Befund von Bronchosepticus, sofern nicht etwa eine Stallinfektion vorliegt, prozentual überhaupt als selten bezeichnen und dann ausschließlich auf frei umherlaufende Hunde mit Straßenstaupe beschränken. Niemals wurde

[1] Journ. of the Americ. med. assoc. **56**. 1911.
[2] Compt. rend. de la soc. de biol. 1910.
[3] Journ. of the Americ. med. assoc. **69**. 1917.
[4] *M'Gowan*, Journ. of pathol. and bacteriol. **15**. 1911.
[5] *Ferry*, Journ. of infect. dis. **8**. 1911.

bei unserem experimentellen Material aus irgendeinem Organ Bronchosepticus gezüchtet.

Die englischen Forscher gehen aber einen prinzipiellen Schritt weiter, indem sie die Lungenentzündung und die unterschiedliche Symptomatologie der Staupe einer Sekundär- oder Mischinfektion zur Last legen, die nichts mit der Staupe zu tun hat. Allerdings schließen sie gleich darauf aus der Häufigkeit der Lungenaffektion, daß das Virus doch *eine* Ursache derselben darstellen müßte. In einer 2. Arbeit schreiben sie dann: ,,Zeichen schwerer Entzündungen in Bronchien oder Lungen sind in unseren Versuchen ziemlich selten — gleichzeitig muß erwähnt werden, daß bei allen Sektionen von Hunden, die bei hohem Fieber getötet wurden, Zeichen leichter Bronchitis und kleine bronchopneumonische Herde gefunden wurden —, ausgedehnte Bronchopneumonien sind wahrscheinlich die Folge von Sekundärinfektionen.“

Es ist selbstverständlich, daß es bei der Staupe wie bei jeder hochfieberhaften Erkrankung durch die mit der Außenwelt kommunizierenden Atmungswege leicht zu einer Bronchitis oder Bronchopneumonie auf dem Wege der Sekundärinfektion kommen kann. Aber bei einer erheblichen Anzahl schwerer und schwerster Staupebronchitiden und -pneumonien ist uns gerade aus der Lunge weder bakterioskopisch noch kulturell der Nachweis von Keimen gelungen. Herzblut, Gehirn, gelegentlich Milz erwiesen sich immer noch als ergiebiger.

Entsprechend ihrer eben entwickelten Anschauung halten die englischen Autoren die Hundestaupe beim Fehlen von Komplikationen und der bei ihnen sehr seltenen Nervenerscheinung für eine Krankheit mit geringer Mortalität. Und ,,wenn man die Staupe serienweise untersucht und jedes Tier streng isoliert, so sollten die Sekundärinfektionen aussterben und die spezifische Krankheit in Reinkultur hervortreten“.

Diese Befunde weisen erneut darauf hin, daß das *englische Virus offenbar ein besonders mildes* ist. Dem entspricht auch unsere eigene Erfahrung mit dem uns freundlichst von *Laidlaw* zur Verfügung gestellten Material. Die geimpften Tiere erlagen zwar zwischen dem 23. und 24. Krankheitstage einer typischen Staupe, die aber subfebril und ohne erhebliche klinische Symptome ablief.

Bei unserem Material, bei dem wir immer wieder von frischer Straßenstaupe ausgehen, betragen die *Nervenerscheinungen* nicht wie bei den Engländern einen geringen Prozentsatz, sondern *mindestens* 20—30%, *die Keratitis parenchymatosa,* die die genannten Autoren bei 2% fanden, mindestens 70—80%.

Aber auch *prinzipiell ist eine Trennung der* genannten *Sekundärinfektion vom eigentlichen Krankheitsbild,* wie *Dunkin* und *Laidlaw* selbst zugeben, gar *nicht möglich.* Wir stehen hier vor dem gleichen Problem wie etwa beim Scharlach. Erklärt man bei diesem die Angina, die Bron-

chitis, die Conjunctivitis, die Otitis und Nephritis für sekundär bedingte Streptokokkeninfektionen, so bleibt für den supponierten filtrierbaren Scharlacherreger höchstens noch Exanthem und Fieber übrig. Und doch spielt die gleiche Streptokokkenfrage, die beim Scharlach jetzt so aktuell ist, bei Poliomyelitis und Staupe annähernd dieselbe Rolle. Unzweifelhaft lassen sich bei allen 3 genannten Krankheiten in geeigneten Fällen und unter geeigneter Technik aus dem einen oder andern Gewebe in Reinkultur hochvirulente, vielfach hämolytische Streptokokken züchten. Sind diese auch die wirklichen Erreger der betreffenden Krankheit, schleppen sie diese mit oder lösen sie sie vielleicht überhaupt nur aus? *Rosenow* konnte zeigen, daß die experimentelle Infektion mit seinen aus Poliomyelitis gezüchteten Streptokokken wieder von einer Poliomyelitis gefolgt war, und das gleiche haben unsere eigenen Versuche mit Staupe ergeben.

Mit frischer Bouillonkultur von Streptokokken aus dem Herzblut und Gehirn je eines Staupehundes werden 4 junge Tiere gleichmäßig infiziert. 2 Hunde sterben mit den Symptomen und dem Sektionsbefund typischer Staupe. Aus dem Herzblut des einen, der Milz des anderen wachsen Streptokokken, die sich weiter auf Hunde verimpfen lassen. Wieder erliegen 2 der Staupe, während ein weiterer nach leichter Erkrankung gesund ist und sich als nicht nachimpfbar mit hochvirulenter Straßenstaupe erweist. Dasselbe ist der Fall mit den beiden andern nicht gestorbenen Hunden der Ausgangsgeneration. Es kann also keinem Zweifel unterliegen, daß in der ersten Filialgeneration mit Streptokokken geimpfte Hunde an echter Staupe erkrankt und gestorben sind, daß sich aus diesen wieder Streptokokken gewinnen ließen, die auch in der nächsten Generation Staupe hervorriefen und daß alle überlebenden gegen Kontaktinfektion mit hochvirulenter Straßenstaupe völlig immun waren.

Nicht in allen Fällen ist der Verlauf ein so einwandfreier. In einem andern Fall derselben Serie, der sich ebenfalls zwischen dem 2. und 5. Tage nach der Impfung abspielte, traten schwere cerebellare Erscheinungen und Stauungspapille auf, die wohl einer Staupe zugehören könnten, aber ebensogut sich auch mit einem septischen Krankheitsbild in Einklang bringen ließen, für das der Sektionsbefund mehr sprach. Eine zweifelsfreie Sepsis brach bei 2 Hunden aus, die mit Herzblut und Lungenaufschwemmung eines Streptokokkus geimpft war, der nach 5tägigem Stehen des Materials auf Eis gewachsen war. Auch hier wuchsen aus Gehirn und Herzblut wieder Streptokokken.

In diesem Versuch fällt bereits auf, daß das Stehenlassen der Organe den Impferfolg mit den gezüchteten Streptokokken gänzlich ändert. Auch bei dem ersten zitierten Versuch erwies sich die 18stündige Bouillonkultur als die wirksamste, 24stündige noch brauchbar, eine 48stündige

bereits merklich schwächer, während *über Platten gezogene Streptokokken nie eine Staupe erzeugen.* Dieselbe Angabe machen auch *Dunkin* und *Laidlaw* bezüglich des Bronchosepticus. Nehmen wir noch hinzu, daß sich beim Scharlachserum nur das als optimal brauchbar erwiesen hat, das mit frisch aus dem Menschen gewonnenen Stämmen hergestellt und noch nicht über die Platte geschickt war, so liegt *die Vermutung nahe, daß* auch im vorliegenden Falle *die Streptokokken das Staupe- bzw. das Poliomyelitisvirus nur mitschleppen.*

Eine andere Möglichkeit, die für bestimmte Fälle auch gar nicht ableugbar ist, besteht in der *Auslösung einer latenten Staupe- bzw. Poliomyelitisinfektion.* In diesem Sinne spricht es, wenn ein Hund nach Impfung mit einem aus menschlicher Meningitis gezüchteten Streptokokkenstamm fieberhaft an Bronchitis und Keratitis erkrankt.

Wenn also die Impfung mit irgendeinem der aus der Staupe bzw. Poliomyelitis gezüchteten Keime einen gewissen Schutz verleiht, so kann es sich entweder um das wirkliche Auftreten einer milden Form der betreffenden Erkrankung durch mitgeschlepptes, mitigiertes Virus handeln, oder es kann die Impfung sensibilisierend auf eine unabhängige Infektion mit der betreffenden Krankheit gewirkt haben, oder schließlich einfach eine unspezifische Immunität zustande gekommen sein. Nur so ist es erklärlich, wenn ein erfahrener Hundekenner wie *Wernicke*[1] auf Grund seiner umfangreichen Kriegserfahrung jeder Form von Impfstoff auch den geringsten Wert abspricht, während andere auf Grund ebenso großer Erfahrung wieder von guten Erfolgen berichten[2].

Immunitätsverhältnisse und Immunreaktion.

Nach unseren Erfahrungen sind junge Hunde bis etwa zur 4. bis 6. Woche mit Staupe nicht infizierbar, ebenso wie nicht bekannt ist, daß Säuglinge in den ersten Monaten an Poliomyelitis erkranken. Es ist nicht unmöglich, daß diese Immunität nicht nur eine unspezifische, sondern eine von der Mutter ererbte ist, denn nach dieser Zeit verschwindet sie. Von da an besteht prinzipiell eine Infektionsbereitschaft, die beim Hund bei einem überwiegenden Teil auch wirklich zur sichtbaren Staupeinfektion führt, während von den Menschen erfahrungsgemäß nur ein kleiner Prozentsatz, selbst innerhalb der Epidemie, an Poliomyelitis erkrankt. Daß hierbei Momente der allgemeinen Resistenz eine gewisse Rolle spielen, wurde bereits erwähnt. Aber darüber hinaus scheinen auch spezifische Immunitätsreaktionen vorzuliegen. Es wurde bereits gezeigt, daß Staupevirus durch Blutserum abbindbar ist. Die gleiche Erfahrung

---

[1] Auch an dieser Stelle sei mir gestattet, Herrn Kollegen *Wernicke* für seine stets hilfsbereite Unterstützung und seinen so wertvollen Rat meinen herzlichen Dank auszusprechen.

[2] *H. Kirk*, Canine Distemper. Baillière, Tindall & Co., London 1922.

haben *Levaditi, Landsteiner* u. a. bei der Poliomyelitis gemacht. Es wurde aber auch hervorgehoben, daß bei Hunden wie Affen, bereits bei jungen, sicher noch nicht infizierten bzw. geheilten Tieren das Serum virulicide Kräfte besitzt. Es war also das Gegenexperiment erforderlich. *Levaditi* konnte zeigen, daß der Nasenschleim an Poliomyelitis Erkrankter bei Affen Poliomyelitis hervorruft, daß sich aber diese Infektiosität weit über die Dauer der Krankheit hinaus jahrelang erhielt, ja daß auch der Nasenschleim solcher Menschen vielfach infektiös ist, bei denen von einer überstandenen Poliomyelitis nichts bekannt ist. Die gleichen Verhältnisse konnten wir beim Hund bestätigen.

Damit erhob sich die Frage, *ob diese Virusträger eine angeborene Immunität besitzen* und sich gerade darum als Keimüberträger eignen, *oder ob sie vielleicht die Poliomyelitis unbemerkt durchgemacht haben.* Nach den sehr umfangreichen Untersuchungen von *Levaditi* und *Netter* muß man wohl *letzteres annehmen*. Offenbar ist das Poliomyelitisvirus wesentlich verbreiteter als man allgemein annimmt. *Abortive, rudimentäre und larvierte Formen spielen zweifellos eine große Rolle*, wie sich immer wieder nachweisen läßt, wenn man den sporadischen Fällen nachgeht, die, allein betrachtet, ganz unverständlich bleiben. In einem größeren Krankenmaterial ist es auch außerhalb eigentlicher Epidemien gar nicht so selten, daß besorgte Eltern ein Kind bringen, das einige Tage ein Bein nachzieht oder in eigentümlicher Weise die Hand beim Greifen verdreht, eine vorübergehende Urininkontinenz oder Abducensparese aufweist. Es braucht nicht bezweifelt zu werden, daß solche Fälle bei der arbeitenden Bevölkerung meist ganz übersehen oder höchstens als Ungezogenheit betrachtet werden. Aus ihnen rekrutieren sich die Menschen, die später bei gelegentlicher Untersuchung einen oder einzelne Sehnenreflexe vermissen lassen und bei denen dann immer wieder von neuem die Frage erwogen wird, ob dergleichen wohl auch angeboren vorkommen könnte, oder bei denen eine Schwäche bzw. Hypotonie einzelner Muskelgruppen besteht. Dabei sind die rudimentären Formen noch gar nicht berücksichtigt, die sich nur in den Allgemeinerscheinungen, vor allem des Magendarmkanals äußern und überhaupt keine Nervensymptome bieten. Die Verbreitung der *abortiven Formen* errechnet *Leegaard*[1] *für die Poliomyelitisepidemie* in Schweden von 1905 *auf 38%*.

Daß *bei der Staupe ganz analoge Verhältnisse* bestehen ist meines Erachtens unzweifelhaft. Wenn man eine größere Anzahl infektionsbereiter Hunde täglich beobachtet und ihre Temperatur mißt, so erlebt man gar nicht selten, daß ein Hund, der morgens noch normale Temperatur hatte, im Laufe des Tages plötzlich einen Krampfanfall bekommt oder sich in anderer nicht so grober Art auffällig verhält. Mißt man ihn jetzt, so beträgt die Temperatur über 40, ist aber am Abend oder nächsten Morgen

[1] Norsk magaz. f. laegevidenskaben 1901.

wieder normal und es treten weitere Krankheitserscheinungen nicht auf. Viel häufiger ist die Erscheinungsfolge umgekehrt. Ein anscheinend völlig gesunder Hund hat eines Tages plötzlich hohes Fieber, man untersucht ihn und findet höchstens ausgesprochene Halsreflexe. Sowie man ihn aber aus seinem gewohnten Milieu entfernt, erweist er sich als blind und zeigt nicht selten eine mehr oder minder ausgesprochene Neuritis optica. Schon am folgenden Tage kann alles verschwunden sein. Nicht zu reden davon, daß eine pathologisch-anatomisch mit schwersten, massenhaften Darmulcerationen tödlich endende Staupe klinisch fieberlos verlaufen und nur durch leichte blutige Durchfälle sich charakterisieren kann. Schließlich sehen wir gelegentlich serienweise eine mitigierte Staupeform, wie sie von *Roemer* an Poliomyelitis-Affen, von *Wickmann* am Menschen beobachtet worden ist und wie sie *Leinert* und *Wiesner* vom Affen sehr typisch beschreiben. Die Tiere magern bis zur schwersten Kachexie ab, wobei die Staupehunde die bekannte Schwäche und Muskelatrophie der Hinterhand aufweisen; sie bewegen sich nicht mehr, aber sie zeigen keinerlei objektive Lähmung. Fieber oder sonstige klinische Symptome fehlen ganz, und doch führt auch diese leichteste Form gar nicht selten zum Tode.

Es war bisher nicht möglich, zu entscheiden, ob oder welche dieser Erkrankungen der Staupe zugehören. Gemeinsam mit *R. Freund* ist es mir gelungen, *eine serologische Reaktion auszuarbeiten, die bei jungen, noch staupefreien Hunden einwandfrei negativ ausfällt, nach Überstehen der Staupe deutlich positiv wird*, dagegen bei anderen, übertragenen oder natürlichen Erkrankungen, soweit bisher beobachtet, negativ bleibt oder nur ein kurz dauerndes, unspezifisches Ansteigen der Immunreaktion aufweist. Bei diesen Untersuchungen hat sich ergeben, daß die älteren Hunde stets eine sehr stark positive Reaktion haben, daß dieselbe aber z. B. bei einem 7jährigen Hund 5 Jahre nach Überstehen einer Staupe wieder negativ werden kann. Das stimmt mit der Erfahrung überein, daß alte Hunde gelegentlich wieder an Staupe erkranken können. Erst mit dieser Methode ist der Nachweis gelungen, daß Eintagsfieber und banalste Krankheitserscheinungen junger Hunde, die mit den mannigfachsten Namen belegt zu werden pflegen, vielfach abortive Staupeformen darstellen.

Die *immunbiologischen Untersuchungen* haben aber auch eine *prinzipiell wichtige Seite*. Soweit wir bisher wissen, sind derartige serologische Reaktionen an das Vorhandensein einer noch aktiven Infektion geknüpft, d. h. daß das aktive Virus auch bei klinisch gesunden Individuen noch vorhanden ist. Auf diese Weise wird es verständlich, daß selbst unter Abschluß aller sichtlich infektiösen Kranken die Krankheit als solche nicht ausstirbt, sondern sich in Form der bekannten sporadischen Fälle immer wieder weiterverbreitet.

England hat hierfür ein Experiment von größtem Ausmaß geliefert. Vegen der Befürchtung der Wuteinschleppung besteht eine 6monatliche Quarantäne für Hundeeinfuhr. Obwohl also sicherlich kein merklich taupekranker Hund ins Land hineingelangen kann, ist die Staupe dort bsolut nicht seltener geworden.

Gleichzeitig wird aber auch begreiflich, wieso es zu den eigentüm-chen Rezidiven kommen kann. Es bedarf nur einer zeitweisen Immuni-ätsdepression, um das betreffende Individuum sozusagen an seiner igenen Krankheit sich wieder infizieren zu lassen.

Man hat der *Kraus*schen Arbeitsmethode entgegengehalten, daß sie ich zu weitgehend des Analogieschlusses bediene. Daß per analogiam llein ein schlüssiger Beweis nie zu erbringen ist, weiß niemand besser ls *Kraus*. Er hat deswegen auch stets betont, daß die Analogie nur ls Denkansatz, als Grundlage eines Experimentes verwandt werden lürfe. Daß sie aber unter dieser Voraussetzung zu neuen Problem-tellungen anregen, der Forschung eine neue Wegrichtung zeigen und u manchen fruchtbaren Versuchen Anlaß bieten kann, dafür möge die vorliegende Arbeit einen Beitrag bilden.

(Aus der II. med. Klinik der Charité, Berlin.)

Zur Klinik der gastrokardialen Beschwerde.

Von
Hans Heinrich Berg.

Mit 12 Textabbildungen.

Eine nicht ganz kleine Gruppe von Kranken mittleren oder höheren Alters wird durch Beschwerden zum Arzt geführt, die auf das Herz hinzudeuten scheinen und die im Anschluß an die Nahrungsaufnahme auftreten oder gesteigert werden. Sie klagen über Druck, Enge, Stechen oder gar Schmerz in der Herzgegend, mitunter auch mit Ausstrahlung in den linken Arm, oft auch über Neigung zu Herzklopfen, Schweratmigkeit, Pulsbeschleunigung oder Extrasystolen bei oder nach dem Essen, meist nach den Hauptmahlzeiten. Mitunter scheinen sie mehr unter der Menge als unter der Art des Genossenen zu leiden, meist aber haben sie eine ausgesprochene Empfindlichkeit gegenüber blähenden Speisen.

Diese Gruppe von Erscheinungen hat *Roemheld* unter der Bezeichnung des *gastrokardialen* Symptomenkomplexes zusammengefaßt. Man ist gewohnt, dabei in erster Linie an mechanische Beeinträchtigung der Herzarbeit und Herzlage durch die abdominelle Volumzunahme infolge der Nahrung und Gasansammlung (Magenblase-Aërophagie, Blähung der Flexura lienalis-Meteorismus) und das dadurch bedingte Höhertreten des Zwerchfells, in zweiter Linie auch an vasomotorische Faktoren, Änderungen in der Blutfülle der Organe zu denken.

Ganz zweifellos ist nun der gastrokardiale Symptomenkomplex keineswegs bezeichnend für eine einzelne ens morbi. Bereits bei *Romberg* ist das Vorkommen reflektorischer Herz- und Gefäß„neurosen“ bei Magendarmerkrankungen kurz erwähnt. Auch sei auf seine Darstellung des Beschwerdetypus sowie auf die von ihm erwähnten Faktoren der Herzlageveränderung hingewiesen. Heute jedenfalls ist es eine ganze Reihe von Erkrankungen verschiedener Organe, welche unter Umständen mit dem führenden Symptom einer gastrokardialen Beschwerde dem Arzt entgegentreten können. In ähnlicher Weise, wie bei anderen Sammelbegriffen, die auch auf Grund der Ähnlichkeit der klinischen

Symptome aufgestellt waren, z. B. der „nervösen Dypepsie“ und der „Magenneurose“ durch die heutigen Hilfsmittel der inneren Klinik, vor allem durch die moderne klinische Röntgenologie bereits eine Revision der Anschauungen (*v. Bergmann*, Kissinger Referat 1924 u. a. a. O.) erfolgt ist, — so daß man heute ganz anders als bisher dahinter „larvierte“ Organerkrankungen sucht und gegen das Psychogene oder Neurogene besser abgrenzt — läßt sich auch der gastrokardiale Symptomenkomplex, ursprünglich auch als eine „besondere Form sog. Herzneurose“ bezeichnet, mit den gleichen Mitteln sichtend angehen, wofür hier einige anschauliche Beispiele gegeben werden sollen.

Sehen wir von den Erkrankungen ab, bei denen eine klinische Untersuchung zu einem Befund an den Kreislauforganen führt, der ohne weiteres geeignet ist, den Grad und die Art der gastrokardialen Beschwerde ausreichend zu motivieren, etwa einer Stauungsleber, und lassen wir die Störungen, die im Zusammenhang mit einer angenommenen Herzinsuffizienz auftreten können (wozu der Meteorismus ebenso gut gehört wie eine etwaige Digitalisdyspepsie) beiseite, so bleibt eine Gruppe übrig, der heute unser besonderes Interesse gelten soll. (Beim gastrokardialen Symptomenkomplex spricht ja auch *Romberg* ganz vorwiegend von organisch Herzgesunden.) Sie umfaßt die Fälle, bei denen ein eindeutiger Kreislaufbefund entweder fehlt oder so gering oder so geartet ist, daß er in seiner Bewertung zurücktritt oder unsicher ist, ferner diejenigen, bei denen ein Kreislaufbefund durch seine Augenfälligkeit (Rhythmusstörungen, Atemnot z. B.) dazu verleitet, ihn als ursächlich für die Beschwerde anzusehen, während er vielleicht durch eine ganz andere Grundkrankheit mitbedingt oder manifest wird, oder sie vielleicht ohne engeren Zusammenhang evtl. nur als belangloser Nebenbefund begleitet. Schließlich gehört hier auch die der Herzbeschwerde sehr ähnliche, aber fälschlich auf das Herz bezogene Klage, z. B. Linksausstrahlung des Pankreasschmerzes hin.

Die kasuistische Anekdote und der Röntgenbefund können besser und kürzer als wortreiche Ausführungen das beleuchten, was ich zum Ausdrucke bringen will.

I. Gastrokardiale Symptome bei verkannter primärer Herzerkrankung.

Zunächst 2 Beispiele für zwar larvierte aber sichere primär kardiale Bedingtheit der geschilderten Symptomgruppe.

Ein 36jähriger stark überarbeiteter Bankdirektor K. mit einer im 22. Lebensjahr bei einem Gelenkrheumatismus erworbenen gut kompensierten Mitralinsuffizienz, der ohne Bedenken kürzlich Aufnahme in eine Lebensversicherung gefunden hatte, klagte über ein seit einigen Wochen im Anschluß an die Hauptmahlzeiten auftretendes Druckgefühl in der Magengegend. Auf Fragen nach Herzsensationen und Bewegungs-

dyspnoe ausdrückliche Verneinung mit dem Hinweis auf noch im vergangenen Jahr ohne jede Beschwerde durchgeführte Hochtouren. Es fand sich eine mäßige Linksverbreiterung des Herzens mit einer vermehrten Sichtbarkeit der Hilusgefäße, ein Blutdruck von 140 mm Hg. Am normaciden Magen lediglich Verbreiterung der Schleimhautfalten ohne Anhalt für anatomische Veränderungen. Nach 3tägiger klinischer Beobachtung blieb die Diagnose etwa bei folgender Unsicherheit: kompensierte alte Mitralinsuffizienz, fragliche peptische Magenaffektion. Verordnung einer häuslichen Karlsbader Kur.

Nach einigen Wochen zufälliges Zusammentreffen, kein therapeutischer Effekt, auch keine Verschlechterung der an sich geringgradigen Beschwerde. Bevor es zu der vorgeschlagenen Überprüfung des klinischen Befundes kam, erfolgte am folgenden Morgen ein plötzlicher Anfall mit kurzem Bewußtseinsverlust und wenige Minuten später ein zweiter tödlicher, der durch eine kurze Pulsunregelmäßigkeit eingeleitet wurde. Die Sektion (Prof. *B. Fischer*) ergab alte Narben an der Mitral- und Aortenklappe und einen für das Alter ungewöhnlich hohen Grad von Coronarsklerose, ferner Zeichen der Stauung in der Leber und besonders auch am Magen. Auch in der kurzen Pause vor dem tödlichen, an einen Anfall vom Adam-Stokes'schen Typus erinnernden Paroxysmus keine eindeutig auf das Herz direkt hinweisende Beschwerdeäußerung. Retrospektiv hätte eigentlich nur die Hilusstauung im Röntgenbild diese larvierte Herzinsuffizienz aufdecken können. Sie wurde indes zu Unrecht durch den seit Jahren bekannten Herzfehler für ausreichend erklärt gehalten. Auch die Verbreiterung der Magenfalten konnte hier durch die Stauung erklärt werden.

Ein weiterer Fall betraf einen hochgewachsenen, reichlich genährten, weinfrohen Arzt in den 50er Jahren mit einer der vorigen durchaus ähnlichen Beschwerde. Es lag eine ausgesprochene arterielle Hypertension vor (170 mm Hg) mit Linkshypertrophie des Herzens und einer etwas vergrößerten druckempfindlichen Leber. Das klinische und röntgenologische Studium des Oberbauchs verlief völlig negativ und mir schien an der Auffassung: Hypertonus mit Stauungsleber kein Zweifel.

Trotzdem kamen in der nun folgenden Beobachtung einem der hervorragendsten Herzspezialisten Zweifel. Unter der Diagnose Lebercirrhose und Ascites wurde eine Talmasche Operation empfohlen. Bei der Laparatomie jedoch erwiesen sich die Oberbauchorgane einwandfrei, Ascites war nicht vorhanden. Offenbar hatte die Oberbauchbeschwerde zusammen mit der Anamnese, dem Leberbefund und schließlich dem reichlichen abdominellen Fett zu diesem Fehlschluß verleitet.

II. Gastrokardiale Symptome bei Erkrankungen der Cardiagegend.

Von den Veränderungen des Magens und seiner unmittelbaren Nachbarschaft am Verdauungsrohr ist es relativ selten die Region der Cardia,

die zum Auftreten von Symptomen aus der besprochenen Kategorie führt. Zwei Fälle illustrieren indes 2 Möglichkeiten, bei der gerade das Moment einer mechanischen Einwirkung besonders plausibel ist.

Ein Fräulein von ca. 32 Jahren ging wegen eines eigentümlichen Druckgefühls in der Brust durch die Sprechstunde zahlreicher Ärzte. Bei einer Röntgenuntersuchung des Herzens fand sich eine bogig gekerbte Verschattung rechts vom Herzen. Man dachte an eine Lymphogranulomatose und verabfolgte eine Tiefenbestrahlung des Hilus ohne



Abb. 1.

Erfolg. Ebenso erfolglos verlief ein Hochgebirgsaufenthalt, nach dem die Diagnose auf Pleuritis mediastinalis korrigiert war. Die eigene Anamnese führte zur Schilderung eines auf Nahrungsaufnahme gesteigerten Druckgefühls in der Brust bis zum Auftreten von Atembeschwerden am Ende der Mahlzeit.

Die Röntgenuntersuchung ergab den klassischen Befund einer riesigen Oesophagusdilatation (Boerhavesche Krankheit bzw. Cardiospasmus). Mit der fortschreitenden praller werdenden Füllung trat eine immer deutlicher werdende eigentümliche Dyspnoe auf, die wohl nur zum Teil durch Beeinträchtigung des Herzens, hauptsächlich aber durch den Druck des prall gefüllten Organs auf den Tracheobron-

chialbaum bedingt sein mochte. In der Tat liegen auch die eigentümlichen Einkerbungen des Oesophagusschattens in Höhe abgehender Bronchien. Eine von Herrn Prof. *Starck*, Karlsruhe, mit seinem Dilatator durchgeführte Behandlung hatte sofort Erfolg. Das jegliche Fehlen einer eigentlichen Schluckbeschwerde in der Klage der Patientin hatte wohl von der richtigen Interpretation des mediastinalen Schattens abgelenkt (Abb. 1).



Abb. 2. (Bauchlage.)

Noch öfter mißdeutet, weil ohne Röntgen nicht diagnostizierbar, ist die Hernie des Hiatus oesophageus, deren Klinik und Röntgendiagnostik von *Åkerlund*, *Oehnell* und *Key* beschrieben ist. Sie ist wohl zu trennen von dem leichter erkennbaren bekannten Typus der Zwerchfellhernie, deren Einfluß auf die Herzlage bereits von *Hirsch* beschrieben ist. Ganz klassisch scheint hier der Aspekt der „gastrokardialen" Beschwerde:



Abb. 3. (2. schr. Dm.)

Eine 57jährige Dame leidet seit 2 Jahren an Spannungsgefühl im Leib, in der Brust, mit schmerzhaften Ausstrahlungen in die ganze linke Seite bis in den Nacken, in den Schlund und Rachen. Dabei Schweregefühl im linken Arm. Die Beschwerde tritt entweder gleich nach dem Essen, oder bis zu 2 Stunden später und vor allem nach Fleischkost auf.

Iritische Veränderungen einer Pupille hatten bereits den Verdacht auf Lues erweckt. Auf Grund einer Röntgenuntersuchung war von einem namhaften Internisten eine Speiseröhrenerweiterung vermutet und völliger Verschluß der Cardia in Aussicht gestellt worden. Unter der Fragestellung, ob die Beschwerde durch die fragliche Speiseröhrenerweiterung oder etwa nur von einer bestehenden Blutdruckerhöhung aus als anginös zu erklären sei, erfolgte die Röntgenuntersuchung, deren Ergebnis die Abb. 2 und 3 zeigen.

Es fand sich eine kleinapfelgroße Hernie vor der Einmündung des nicht erweiterten und nicht verkürzten Oesophagus durch den Hiatus tretend und hinter dem Herzen liegend. Offenbar war es ein Stück der vorderen Wand der Regio cardiaca, deren im Abdomen verbliebener Rest mit dem ausgestülpten Abschnitt eine eigentümliche Zwerchsackform bildete.

Diese Art von Brüchen läßt sich nur in horizontalen Lagen unterstützt durch Palpationsmanöver vom Magen aus mit dem Kontrastmittel darstellen. Dann aber läßt sich, wie in unserem Falle auch im Stehen vorzüglich die enge Lagebeziehung zu den hinteren Herzabschnitten betrachten.

III. Gastrokardiale Symptome beim Ulcusleiden (Pankreaspenetration, Aërophagie.)

Häufiger, und darum von größerer klinischer Wichtigkeit, ist das Ulcusleiden am Magen und Duodenum hinter einer gastrokardialen Beschwerde versteckt. Zwei Möglichkeiten sind hier besonders hervorzuheben: einmal die Pankreaspenetration und dann die ein Ulcus gelegentlich begleitende Aërophagie. Beide seien mit je einem Beispiel belegt. Bei der ersteren ist es — und das gilt sowohl für den Sitz vor als auch für den hinter dem Pförtner — der von der Penetrationspankreatitis herrührende Organschmerz, der durch seine Linksausstrahlung (vgl. auch hierzu die Ausführungen von *Katsch* über den Pankreasschmerz) nicht nur in die linke Oberbauchgegend, sondern auch in die Brust, in die Schulter und in den linken Arm hinein einem anginösen Herzschmerz außerordentlich ähneln kann. Seine „Schmerzfarbe“ (ein treffender Ausdruck in der Anamnese eines meiner Patienten) ist freilich für intelligente Kranke, die Beides kennen, vom Herzschmerz unterscheidbar, auch pflegt die Angstkomponente zu fehlen.

Eine 56jährige kyphotische abgemagerte Frau wird mit der Diagnose: Angina pectoris, Verdacht auf Neoplasma des Intestinums überwiesen. Seit 3 Jahren bestehen anginöse Beschwerden mit Herzklopfen und Schmerzen, die als Herzschmerzen gedeutet und empfunden werden. Diese Auffassung wird in der Klinik noch dadurch bestärkt, daß Nitroglycerin lindernde Wirkung hat. Bei weiterem Nachfragen wird eruiert,

daß die „Herzanfälle“ in letzter Zeit täglich nach den Mahlzeiten er folgen, so daß die Nahrungsaufnahme aus Furcht immer mehr reduzier wurde. Zwischen Schmerz und Schmerzpause wird eine deutliche Rhythmik ermittelt. Fühlbare Resistenz unter dem l. Rippenbogen, kein sek. Anämie, jedoch occ. Bl. +

Die Röntgenuntersuchung ergab den größten Ulcuskrater meiner Beobachtung an der kleinen Kurvatur, übereinstimmend mit der fühlbaren Resistenz des callösen Ulcustumors, also offenbar tiefe Pankreaspenetration. Außerdem hühnereigroßer Gallenblasensolitär (Abb. 4). Bald darauf verstarb die Patientin an einer Blutung. Sektion: hühnereigroßer Krater, auf dessen Grund das Pankreas mit einer arrodierten Arterie bloßliegt. Solitärstein wie Röntgenbefund. Am Herzen keine groben Veränderungen.

Eine Anzahl ähnlicher Beobachtungen pankreaspenetrierter Ulcera des Magens und Duodenums könnte hier angereiht werden. Manche kamen unter der Diagnose: Angina abdominis.

Bei Rückbildung der Krater (auch pankreaspenetrierte Krater sind gar nicht selten rückbildungsfähig) regelmäßig Verschwinden der auf das Herz projizierten Beschwerde. Hiermit soll natürlich nichts gegen die Möglichkeit gesagt werden, daß am Herzen krankhafte Vorgänge sich dennoch abgespielt haben. Im Gegenteil ist uns ein resonierender Herzschmerz im Sinne des viscero-visceralen Reflexes gerade bei krampfbereiten Koronarien älterer Menschen, um die es sich hier vorzugsweise handelt, durchaus plausibel.

Bei der Aërophagie kann dagegen das mechanische Moment der Herzbeengung eindrucksvoll demonstriert werden.

Es handelte sich um einen 64 jährigen rüstigen Herrn mit einer unklaren Oberbauchbeschwerde und Sensationen in der Brust, die mit der Nahrungsaufnahme in Verbindung gebracht wurden. Insuffizienzerscheinungen des aortenkonfigurierten, aber nicht deutlich vergrößerten Herzens fehlten. Es fand sich bei der Röntgenuntersuchung nun eine riesige Magenblase in der becherförmigen Fornixschale (Kaskade), in die sich der Oesophagus nur langsam entleerte (Abb. 5). Das Bulbusstudium ergab einen kreisrunden Nischenfleck hinter dem Pylorus (Abb. 6), der nach 3 Monaten zugleich mit der Beschwerde verschwunden war (Abb. 7).

IV. Gastrokardiale Symptome bei der Gallensteinkrankheit, insbesondere ihren larvierten Formen.

Daß die Gallensteinkrankheit mitunter ein Herzleiden vortäuschen kann, haben bereits die Kliniker der älteren französischen Schule gewußt (*Lafon*, *Monnier*). Heute läßt uns das wohlbekannte häufige Zusammentreffen von Gallensteinen und arterieller Hypertension ein reflektorisches Mitklingen eines (spastischen) Herzschmerzes beim



Abb. 4.



Abb. 5.

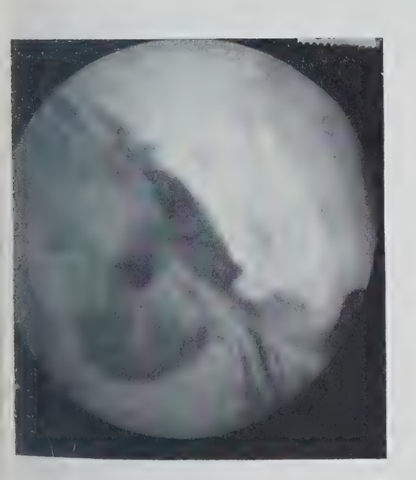


Abb. 6.

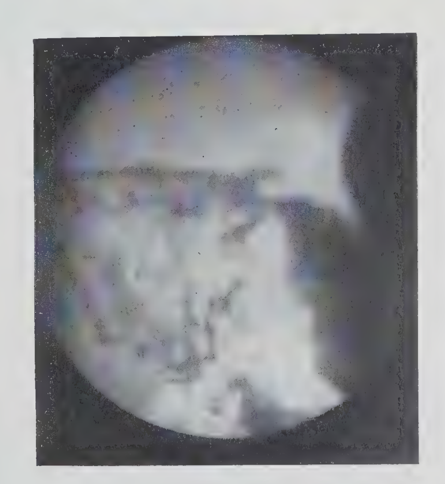


Abb. 7.

Krampf der Gallenblase im bereits besprochenen Sinne verständlich erscheinen. Sehen wir aber von den großen, mit Stenokardie einhergehenden klinischen Bildern ab, so finden wir bei der Cholelithiasis die Übergänge zur völligen klinischen Latenz fließend und über ein Heer von kleinen, häufig unerkannten Beschwerden führend, die ich einmal als „larvierte" Formen zusammengestellt habe. Nach den Ergebnissen unserer klinisch-röntgenologischen Studien will es scheinen, daß einer ganz großen Zahl, wenn nicht der Mehrzahl der eingangs abgegrenzten Gruppe mit gastrokardialer Beschwerde überhaupt eine „larvierte" Cholelithiasis mit der



Abb. 8.

dabei so häufigen Verschiebung der Salzsäurewerte, mit ihren Blähungsbeschwerden und ihrem Völlegefühl nach den Mahlzeiten zugrunde liegt.

Andererseits hat sich auch bei Cholelithiasis die sekundäre Pankreatitis als eine gar nicht seltene Komplikation herausgestellt (*Katsch*, *Bakker Groendahl*). Für diese gilt natürlich der bereits beschriebene, dem Herzschmerz ähnelnde, linksausstrahlende Schmerztypus. Zunächst ein Fall für viele:

Eine Dame von 45 Jahren klagt seit 2 Jahren über Atemnot, Schmerzgefühl im linken Oberbauch und im linken Arm. Der Hausarzt denkt an Gallensteine, während in der Klinik zunächst eine reine Herzbeschwerde anginöser Art ebenso viel Wahrscheinlichkeit zu haben scheint. Über dem hochgedrängten Zwerchfell erscheint die Herzfigur etwas verbreitert. Ein Gallensteinbefund auf der Röntgenaufnahme gibt der Vermutung des Hausarztes Recht (Abb. 8).

Weitaus seltener dürfte eine Gallensteinerkrankung zur Fehlannahme einer rekurrierenden Endokarditis führen. Von dem bereits früher mitgeteilten hierher gehörigen Fall sei das Wesentliche wiederholt:

38jähriger Arzt mit einem seit Jahren bestehenden leichten Aortenfehler gebraucht gegen Extrasystolen Kuren in Nauheim. Ein auftretendes schmerzhaftes Druckgefühl in der Lebergegend läßt bei gehäuften Extrasystolen an Stauungsleber denken und führt auch zur Verordnung von Kampfer. Kleine Temperatursteigerungen erwecken den Verdacht



Abb. 9.

auf (rekurrierende) Endokarditis. Auf Chinidin verschwinden jedoch die Extrasystolen, die druckempfindliche Leber bleibt. Das Röntgenbild sichert einen Steinbefund mit Rechtsverziehung der pylorischen Region (Abb. 9). Der bereits entfieberte Patient besteht auf Operation, bei der sich neben dem Steinbefund ein Empyem der stark verwachsenen Gallenblase ergibt (Prof. *Schmieden*).

V. Gastrokardiale Symptome bei Duodenaldivertikel.

In der pars descendens in der Nähe der Papille gelegene Duodenaldivertikel sind wegen der gar nicht seltenen sekundären Pankreasaffektionen von klinischer Bedeutung. Die folgende Beobachtung gehört hierher, obwohl sie ebenfalls früher kurz mitgeteilt wurde.

76jähriger Herr mit periodisch seit 9 Jahren auftretendem „gastro-kardialen“ Symptomenkomplex, bisher lediglich auf das — auch von uns geschädigt befundene — Herz behandelt, zeigt bei der Röntgen-untersuchung ein wallnußgroßes Duodenaldivertikel in Papillenhöhe, zum Teil mit stagnierenden Speiseresten gefüllt. Die nunmehr auf das Pankreas gerichtete klinische Untersuchung führt zur Diagnose einer Pankreatitis mit intermittierender Glykosurie.



Abb. 10.

VI. Gastrokardiale Symptome nach Magenoperation.

Mit einem selten schönen Beispiel einer gastrokardialen Beschwerde beim operierten Magen möchte ich die Mitteilung beschließen.

Bei einem 60jährigen Arzt ist vor 2 Jahren wegen Ulcus eine hohe Magenresektion nach *Billroth II* gemacht worden. Seither tritt bei jedem Essen Tachykardie und Dyspnoe auf, weswegen mehrere Autoritäten konsultiert werden. Eingehendere eigene Nachfrage ermittelt, daß diese Beschwerde schon bei den ersten Mahlzeiten nach der Operation auftrat. Die Erscheinung steigert sich zu Herzangst, Herzklopfen oft schon nach den ersten Bissen. Er muß dann von Tisch aufstehen, kann kaum reden. Wogendes Gefühl in der Brust. Pulsfrequenz steigt von 60—100—120. Dauer der Beschwerde ca. $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde. Der Zustand löst sich mit einem — nicht in die Speiseröhre kommenden — Aufstoßen und mit hörbarem Gurren in der Magengegend. Niemals kommt die Erscheinung

ohne Nahrungsaufnahme zustande. Sonst ist die Herzkraft gut, Bergtouren werden mit Genuß durchgeführt. Von autoritativer Seite war kein Gefäßbefund erhoben worden und Meteorismus als Ursache der Störung angenommen worden. Mir schien indes der Beginn der Beschwerde im unmittelbaren Anschluß an die Operation nur mit einer durch die Operation selbst entstandenen Störung vereinbar. Die Röntgenuntersuchung bestätigte dies nun durch Aufdeckung eines inkompletten Circulus vitiosus. Die Kontrastspeise fiel förmlich in den zuführenden — blind verschlossenen — Schenkel der Anastomose hinein. Schon nach wenigen Schlukken entstand das in Abb. 11 gebrachte groteske Bild einer



Abb. 11.

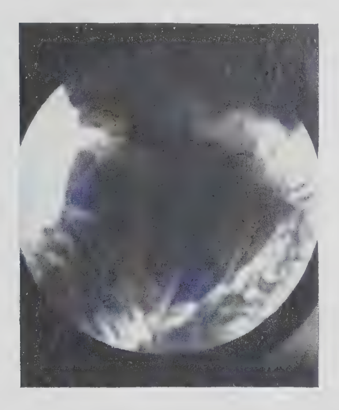


Abb. 12.
Blendenaufnahme der Anastomose.

prallen Überdehnung der zuführenden Schlinge und des Anastomosenrings, wodurch der abführende Schenkel förmlich abgeklemmt wurde (Abb. 12). Nun trat ein heftiges Hin- und Herwogen einer erfolglosen Pendelperistaltik im zuführenden Schenkel ein. Erst nach längerem Warten ließ sich Barium in den abführenden Schenkel hinüberpressen. Der 2 Jahre nach der Resektion noch nicht gedehnte Magenstumpf hatte offenbar nie eine Reservoirfunktion gehabt, der Patient hatte stets in den zuführenden Schenkel hinein gegessen. Der Dehnungseffekt an der blind verschlossenen zuführenden Schlinge mit der erfolglosen Peristaltik hatte offenbar eher reflektorisch (vgl. die von *Wheelon* bei Dehnung des Duodenums geschilderten Sensationen) als durch den Verlagerungseffekt die Beschwerde verursacht.

Vorstehende Ausführungen können natürlich auf Vollständigkeit keinerlei Anspruch machen. Allein sie geben doch wohl die Berechtigung zu der Auffassung, daß man so und so oft, ausgehend von einer detaillierten anamnestischen Beschwerdeanalyse durch subtiles Röntgenstudium die Larve der gestrokardialen Beschwerde lüften und ein zugrunde liegendes Leiden erkennen kann. Vom Standpunkt einer so orientierten klinischen Röntgenologie aus suchen wir heute mehr als bisher hinter dieser „besonderen Form sog. Herzneurose" *Roemhelds* ein primäres Leiden der Verdauungsorgane.

Literatur.

Åkerlund, Oehnell und *Key,* Acta radiol. 1926. — *Berg, H. H.,* Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 16 und 1926, Nr. 15. — *Berg, H. H.,* Handbuch der inneren Medizin. 2. Aufl. Bd. III. Springer 1926. — *Katsch, G.,* Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 7. — *Roemheld,* Der gastrokardiale Symptomenkomplex, eine besondere Form sog. Herzneurose. Zeitschr. f. phys. u. diät. Ther. 1912, Nr. 16. — *Romberg,* Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße. 3. Aufl. 1921. — *Wheelon, H.,* Duodenal motility. Journ. Americ. med. ass. 1923, Nr. 9.

(Aus der II. medizinischen Universitätsklinik der Charité, Berlin.)

Schleimhautstudien am normalen und kranken Dickdarm.

Von
Werner Knothe,
Assistent der Klinik.

Mit 20 Textabbildungen.

Für die Diagnose der in das Gebiet der inneren Medizin fallenden Dickdarmerkrankungen fehlte bislang in den meisten Fällen ein anatomisches Anschauungsbild, da der größte Teil des Kolons beim Lebenden einer Besichtigung nicht zugänglich war. Man mußte, soweit das Rektoskop sie nicht zeigte, sich nur mit der Annahme von Schleimhautveränderungen begnügen, wenn sie zu verschiedenartigen klinischen Erscheinungen führten. Durch die Errungenschaften der Röntgenstrahlen wurde es möglich, über die Funktion des Kolons Aufschluß zu erhalten, indem man entweder die Passage per os beobachtete (*Rieder*), oder durch einen Kontrasteinlauf das Kolon direkt füllte (*Haenisch*). Diese Methode gestattete es auch bereits, gröbere Wandveränderungen, wenn sie tangential getroffen waren, oder Passagehindernisse erkennen zu lassen. Die von *A. W. Fischer* angegebene Methode der Luftaufblähung des bariumgefüllten Darmes machte die gesamte Darmwandung dem Auge sichtbar, dergestalt, daß starre Veränderungen dem Beobachter kaum mehr entgehen konnten. Da es aber dem Internisten darauf ankommt, die Schleimhautplastik mit ihren feinen Veränderungen zu Gesicht zu bekommen, — Veränderungen, die oft so geringfügig sind, daß selbst der Sektionstisch keinen Aufschluß mehr geben kann, — konnten alle diese Methoden nicht zum Ziele führen. Bei allen wird eine gewisse Spannung im Darm erzeugt, die, wie *Forssell* nachgewiesen hat, so gut wie immer die einzelnen Schleimhautfalten verstreichen läßt, sodaß das Relief nicht mehr beobachtet werden kann.

Nachdem es, fußend auf den grundlegenden Untersuchungen *Forssels*, in den letzten Jahren gelungen war, Röntgenbilder von den Schleimhautverhältnissen des Magens und Dünndarmes zu erhalten, die an Genauigkeit wenig hinter dem anatomischen Anschauungsbilde zurückstehen (*Rendich*, *Baastrup*, *H. H. Berg*), und nachdem diese

Methodik eine immer weitgehendere Bedeutung in der Magen- und Duodenaldiagnostik gewonnen hat, lag es nahe, sie auch auf das Kolon anzuwenden. Die Anregung zur Anwendung dieses Prinzips auf das Kolon verdanke ich *H. H. Berg*, der selbst in hervorragender Weise am Ausbau der Schleimhautdiagnostik beteiligt ist. Wie beim Magen die Darstellung des Reliefs durch eine minimale Füllung, die gerade einen Wandbeschlag erzeugte, erzielt wurde, galt es ebenso im Kolon mit einer möglichst geringen Kontrastmenge einen Wandbeschlag zu erzeugen, der das Innenrelief des kollabierten Darmes erscheinen ließ. Über die Technik der Füllung ist bereits andrerorts breit berichtet worden (Wiesbaden, April 1927; Hannover, Januar 1928). Wir machten nach Erhalt des gewünschten Füllungsgrades gezielte Blendenaufnahmen vom Kolon und bedienten uns dabei des Bergschen Wechselrahmens. Diese Methode hat den Vorteil, daß man jeden Darmabschnitt unter optimaler Freiprojektion, wenn erforderlich mit dosierter Kompression, zu Gesicht bekommen kann.

Es ist erstaunlich, wie wenig Beachtung im allgemeinen bislang der Darmschleimhaut geschenkt worden ist. Über die Funktion und Anatomie der normalen und pathologischen Schleimhaut waren die Kenntnisse noch bis in die allerletzte Zeit hinein recht gering. Erst *Forssell* hat mit seinen bahnbrechenden Forschungen Aufklärung gebracht, durch seine Studien ist die Bedeutung der Mucosa für die Funktion und Pathologie des gesamten Intestinaltraktes erst in das richtige Licht gerückt worden. Es würde zu weit führen, auf seine Arbeiten hier breit einzugehen; besonders ist auf sein Referat in Wien 1927 zu verweisen.

Um die später gezeigten pathologischen Schleimhautbilder verständlich zu machen, ist es erforderlich, zunächst das Bild der normalen Innenarchitektur zu zeigen. Die Schleimhautplastik ist — in relativer Unabhängigkeit vom Muskelrohr — bedingt durch die vom autonomen Nervensystem gesteuerte Muscularis mucosae. Der Reiz geht von den Meißnerschen Plexus und den Ganglien der Muscularis mucosae aus. Hinzu kommt nach der Anschauung *Forssells* eine Saftverschiebung in der Submucosa, er spricht daher von einer Autoplastik der Schleimhaut. *Forssell* schiebt der Muscularis propria die grobe Arbeit der Magen- und Darmbewegungen zu, während die Mucosa die Feinregulierung der chemischen Arbeit zu leisten hat. Außerdem kommt der Mucosa noch eine stromregulierende Wirkung zu. Wissen wir, daß die Haustrenbildung nach *Katsch* durch lokale Muskelkontraktionen entsteht, demnach funktionell ist und daß diese durch innere wie äußere Reize weitgehend zu beeinflussen ist, haben andrerseits neuere physiologische Untersuchungen ergeben, daß die Mucosa auf mechanische und chemische Reize im selben Sinne reagiert, — daß die Mucosa in voller Harmonie mit dem gesamten Digestionstractus arbeitet. Jedoch ist die

Formgebung der Mucosa keineswegs abhängig von der Muscularis propria; wissen wir doch, daß die Mucosa auf der Propria weitgehend verschieblich ist.



Abb. 1. Transversum. Normales Relief, ruhige Form.

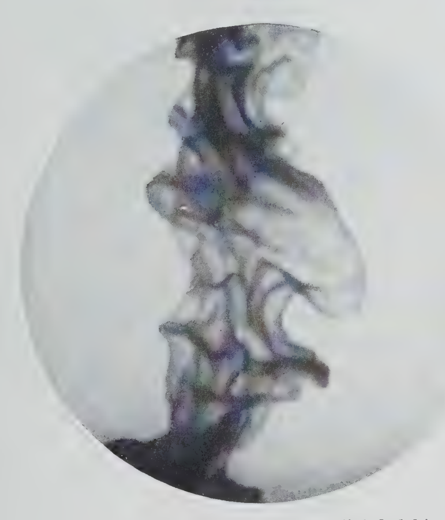


Abb. 2. Transversum. Normales Relief, belebte Form.

Ist auch die Konfiguration der Schleimhaut, sowohl individuell wie bei ein und derselben Person sehr wechselnd, — sie befindet sich in steter Bewegung, die man mit dem Auge leicht verfolgen kann —, so lassen sich doch Grenzen stecken, in die man die Norm einreihen kann.

Die Innenarchitektur des normalen Dickdarmes zeigt uns einen bunten Wechsel von Quer- und Längsfalten, mannigfaltige, oft spiralartige Überkreuzungsfiguren, aber stets sanfte, weiche Formen, weiche Faltenübergänge. Beim normalen Bilde dominieren zart geschwungene Linien, scharfe Ecken und Kanten missen wir hier völlig (Abb. 1 u. 2).

Im allgemeinen überwiegen nach oral die Querfalten, analwärts nehmen sie immer mehr ab, um im unteren Descendens und Sigma fast ganz zu schwinden. Eine Beobachtung, die offenbar mit der Eindickungsfunktion des Coecums und der Transportfunktion der distalen Darmabschnitte zu erklären ist. Hinzu kommt, daß das distale Kolon meist



Abb. 3. C. M., 26 jährig. Transversum, Colica mucosa.

mehr kontrahiert ist, wie der Anfangsteil. An allen Kontraktionsstellen finden wir aber bekanntlich, wie im gesamten übrigen Magendarmkanal, so auch im Kolon, ausschließlich Längsfalten. Der Wandbeschlag soll gleichmäßig samtartig sein. Das Kaliber der einzelnen Falte beträgt im Durchschnitt Strohhalmdicke.

Es liegt auf der Hand, daß funktionelle Störungen, wie wir sie unter dem Begriff der Colica mucosa zusammenfassen und seit langem klinisch kennen, Abweichungen im Reliefbilde ergeben müssen. Auf dem Sektionstisch hat man bislang außer den Schleimfetzen bei diesem Krankheitsbilde anatomische Veränderungen makroskopisch nicht nachweisen können; selbst histologisch fand man nur eine leichte Vermehrung der Rundzellen zwischen den Drüsenschläuchen, was als eine geringgradige sekundäre Entzündung aufgefaßt wurde (*Weigert*). Zum mindesten bestand ein erheblicher Gegensatz zwischen dem objektiven Befund und

dem Substrat der Krankheit, den abgehenden Schleimmassen, wodurch schon das lediglich „funktionelle“ Moment in den Vordergrund gerückt wurde.

Wir fanden in allen Fällen von klinisch erwiesener Colica mucosa ein Reliefbild, das wir als Hyperirritation deuteten. Abb. 3 zeigt einen besonders charakteristischen Fall. Er stammt von einer 26 jährigen Patientin, die, unglücklich verheiratet, neben anderen nervösen Erscheinungen in regelmäßigen Intervallen Koliken bekam, die mit einem Abgang von großen Schleimmengen endeten. Wir sehen die Faltenanzahl erheblich



Abb. 4. E. S., 23 jährig. Ascendens, Perityphlitis. Hyperirritation.

vermehrt, das Relief bekommt dadurch ein gerunzeltes Aussehen, stellenweise sind die Falten wurmartig gekrümmt, um Platz zu gewinnen. Auf der Höhe besonders eng aneinandergequetschter Falten beobachten wir gelegentlich breite Schattenfetzen, die den bariumbeschlagenen Schleimpartien zu entsprechen scheinen.

Dieses als Irritation gedeutete Schleimhautbild kann auch durch chemische oder mechanische Reize hervorgerufen werden. Wir konnten es überdies in vielen Fällen von chronischer Appendicitis nachweisen, wo offenbar der lokale entzündliche Reiz (durch Fernwirkung) das Bild der Irritation im gesamten Colon erzeugte, vielleicht ähnlich dem uns beim Magenulcus bekannten Fernspasmus. Abb. 4 und 5 sind von einer 23 jährigen Patientin gewonnen, bei der wir röntgenologisch eine nach oben geschlagene, in perityphlitische Verklebungen eingebettete Appendix diagnostizierten, was später auch operativ bestätigt wurde. Auch

hier sehen wir in entfernten Darmabschnitten neben einer auffallend dichten und tiefen Haustration eine außerordentlich feinschlägige Fältelung, die zu einem pleureusenartigen Reliefbild führt.



Abb. 5. E. S., 23 jährig. Flexura hepatica, Perityphlitis. Hyperirritation.



Abb. 6. G. L., 60 jährig. Descendens, Atrophie.

Da die Schleimhautplastik wesentlich durch den Saftgehalt der Sub-mucosa bedingt wird, ist zu erwarten, daß bei wasserarmen Patienten, z. B. solchen, die durch eine Ruhr einen erheblichen Turgorverlust e

litten haben, sich auch typische Reliefveränderungen zeigen. Im allgemeinen geht die Höhe des Reliefs parallel mit dem gesamten Körperturgor. So sehen wir bei alten Leuten ein durchschnittlich wesentlich flacheres und faltenärmeres Relief als sonst. Abb. 6 zeigt die Innenstruktur des Kolons bei einem 60jährigen Mann, der in der Fremdenlegion wiederholt schwere Ruhrattacken durchgemacht hat und auch jetzt noch eine ausgesprochene Überempfindlichkeit des Darmes besitzt, ohne daß gröbere lokale Veränderungen nachzuweisen wären. Die auffallend zarten, in ihrer Anzahl verminderten Falten führen uns die atrophische Schleimhaut vor Augen.



Abb. 7. A. U., 22 jährig. Descendens, habituelle Obstipation. Schwellung.

Die entzündlichen oder ödematösen Schleimhautschwellungen, seien sie primär oder sekundär, zeigen sich im Reliefbilde in vermehrtem Faltenvolumen. Die einzelnen Falten sind scharf gegeneinander abgesetzt, die weiche Harmonie des Faltenwurfes schwindet. Auffallend ist, daß sich bei der Schwellung vorwiegend Querfalten einstellen, die sich wie Barren in das Lumen legen. Selbst in den distalen Kolonanteilen, die normalerweise fast ausschließlich Längsschienen bilden, finden wir dann breite Querwulste, die zweifellos, zum mindesten im beginnenden Stadium, geeignet sind, rein mechanisch eine Obstipation zu unterstützen. Abb. 7 zeigt uns eine solche Schwellung bei einer habituellen Obstipation, die wahrscheinlich durch lokale Kontraktionsphänomene der Schleimhaut noch unterstützt wird. Da es sich um eine Aufnahme des unteren Descendens handelt, sind die wuchtigen Querwulsten besonders imponierend.

Rektoskopisch wurde die Schwellung erwiesen. Daneben sah man lebhafte Schleimhautkontraktionen. Leider hatten wir keine Gelegen-

heit, diesen Fall später zu kontrollieren. Es ist möglich und anzunehmen, daß die offenbar sekundär durch die Obstipation hervorgerufene entzündliche Schwellung nach Fortfall der Grundursache auch schwindet.

Ein weiteres Bild einer sekundären Schleimhautschwellung zeigt Abb. 8, das einem Patienten entstammt, der als Carcinomverdacht überwiesen wurde. Auch hier sehen wir im Descendens die breiten, massiven Querwülste als Ausdruck der Schwellung, die in diesem Falle offenbar durch eine Divertikulitis bedingt ist.



Abb. 8. F. A., 58 jährig. Descendens, Diverticulitis. Schwellung.

Schreitet die Entzündung weiter fort und führt zu eitrig-fibrinösen Belägen, so lassen sich diese im Bilde als fetzige Schatten auf der Höhe der geschwollenen Falten differenzieren. Abb. 9 zeigt uns die Flexura lienalis eines 23 jährigen Patienten, der, mit einer jahrelangen Darmanamnese, seit 3 Monaten hartnäckig obstipiert, über krampfartige Schmerzattacken im linken Oberbauch klagte und durch allgemeine Schwäche bei einer erheblichen Gewichtsabnahme seine Arbeitskraft eingebüßt hatte. Wir sehen die fetzigen Beläge auf den Schleimhautwülsten. Rektoskopisch konnte man nur 10 cm vordringen, fand dort eine aufgelockerte, leicht blutende Schleimhaut. Auch hier also wieder das Bild der breiten Schwellung bei der Obstipation. In beiden Fällen ist die Muscularis propria offenbar nicht erheblich beteiligt, das Lumen scheint im wesentlichen unverändert.

Anders bei einem Fall von Colitis gravis (ulcerosa), den wir über 1 Jahr zu beobachten Gelegenheit hatten, und bei dem sich nacheinander verschiedene Grade der Entzündung nachweisen ließen. Auch hier handelte

es sich, wie in den vorhergegangenen Fällen, um eine entzündlich-katarrhalische Erkrankung, bei der bakteriologisch kein pathologischer Befund erhoben werden konnte. Die Differentialdiagnose der katarrhalischen von den bakteriellen oder toxischen Entzündungen wird röntgenologisch, abgesehen von dem möglichen Nachweis spezifisch-geschwüriger Veränderungen, kaum zu stellen sein, da die Bilder der Entzündung einander gleichen. Eine Ausnahmestellung nimmt hier die Tuberkulose ein, die mitunter charakteristische Bilder liefert, auf die hier jedoch nicht näher eingegangen werden soll.

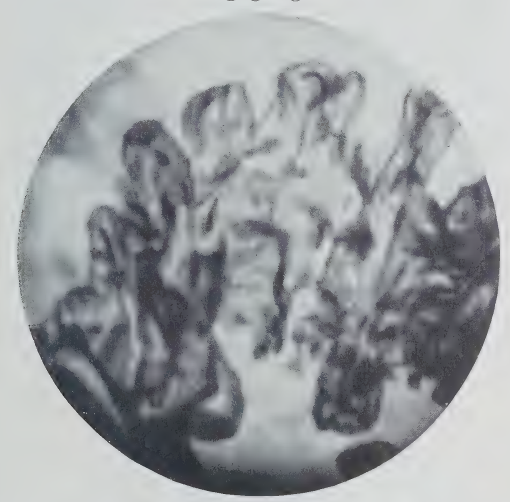


Abb. 9. P. S., 23 jährig. Flexura lienalis, diphtherische Beläge, Schwellung.

Der 24 jährige Patient erkrankte vor 2 Jahren nach einem Schlachtefest mit Leibschmerzen, die jedoch bald wieder schwanden. Vor einem Jahr traten sie erneut auf; es stellten sich schmerzhafte, blutig-eitrige Durchfälle ein, die in den letzten Wochen immer mehr zunahmen. Bei der Aufnahme im März 1927 war bei dem abgemagerten Patienten das Abdomen diffus druckschmerzhaft, organisch zeigten sich keine Besonderheiten. Der dünnflüssige, übelriechende Stuhl war stark bluthaltig und zeigte Schleimbeimengungen. Das Blutbild ließ neben reduzierten Hämoglobinwerten eine starke Linksverschiebung erkennen. Eine Rektoskopie war anfangs nicht möglich. Die am 13. IV. 1927 vorgenommene Röntgenuntersuchung (Abb. 10 und 11) zeigt eine diffuse Zuschwellung des gesamten Kolons. Wir sehen im Verlauf des ganzen Dickdarmes lediglich eine Kette halbkugeliger Wülste, die von beiden Seiten das Lumen bis auf ein Minimum einengen.

Der Einlauf selbst war für den Patienten äußerst schmerzhaft. Es bestand offenbar nebenher ein starker Spasmus der gesamten Muscularis

propria, der wahrscheinlich durch die erheblichen entzündlichen Re
von der Mucosa ausgehend ausgelöst war, wenn nicht die Entzündu

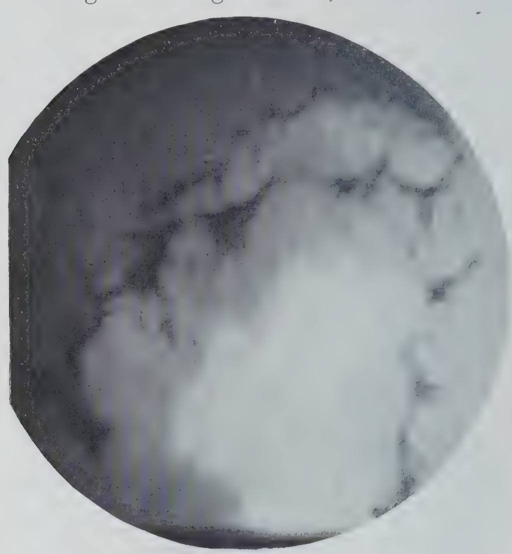


Abb. 10. K. K., 24 jährig. Flexura lienalis, Colitis ulcerosa. 14. IV. 1927.

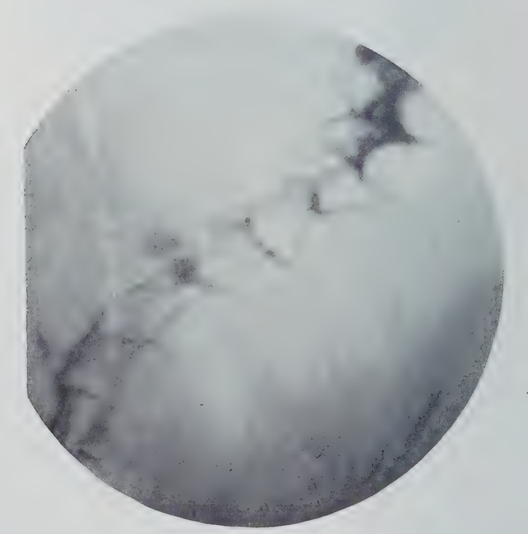


Abb. 11. K. K., 24 jährig. Descendens, Colitis ulcerosa. 14. IV. 1927.

bereits stellenweise auf die Muscularis propria selber übergegriffen ha
Das gesamte Kolon machte dadurch einen starren Eindruck. Am 24.
war eine Rektoskopie möglich, sie zeigte eine hochgradige Hyperän

verbunden mit einer starken Auflockerung der Schleimhaut. Nach energischer Behandlung mit Kalomel, Tannin, Bismut und Paraffin- wie Dermatoleinläufen besserte sich der Zustand klinisch allmählich, die



Abb. 12. K. K., 25 jährig. Orales Descendens. 13. IX. 1927.



Abb. 13. K. K., 25 jährig. Flexura lienalis. 13. IX. 1927.

subfebrilen Temperaturen schwanden, die Zahl der Durchfälle nahm ab. Eine erneute Röntgenuntersuchung am 14. VI. zeigt außer einer etwas besseren Entfaltbarkeit des Descendens dieselben Verhältnisse, wie vor-

her, die Schleimhautschwellung bestand unverändert. Zur Medikatio
wird jetzt Atropin und Opium hinzugesetzt. Eine erneute Rektoskopi
läßt neben einer hochroten Schleimhaut jetzt multiple Ulcera erkennen
Aus einer Schleimflocke wird eine Coliautovaccine hergestellt, mit de
die Vaccinisierung eingeleitet wird. Am 13. IX. wird eine erneut
Röntgenuntersuchung vorgenommen. Diesmal dringt das Kontrastmitte
wesentlich rascher vor als anfangs; im ganzen ist das gesamte Kolo
breiter zu entfalten (Abb. 12 und 13). Vor allem imponiert aber nunmeh
eine feine Zähnelung der Wandung, die Schleimhautstruktur erschein
wabig gekörnt, soweit nicht grobe Schwellungen das Relief noch völli
überdecken. Im ganzen ist zweifellos ein Rückgang der Schwellung z



Abb. 14. K. K., 25 jährig. Descendens. 29. XI. 1927.

konstatieren. Jetzt setzt auch klinisch und subjektiv eine deutlich
Besserung ein, das Körpergewicht steigt, tagelang sistieren die Durchfäll
um jedoch hin und wieder in alter Form wiederzukehren. Am 20. X
wird nochmals rektoskopiert. Der Befund deckt sich mit dem der letzte
Röntgenuntersuchung; neben der hochroten, leicht blutenden Schleimha
sind jetzt zahlreiche polypenähnliche Wucherungen nachweisbar.

Die Röntgenuntersuchung vom 29. XI. läßt kein eigentlich
Passagehindernis mehr erkennen. Die Schwellungskomponente ist gar
wesentlich zurückgegangen, die gesamte Schleimhaut ist übersät m
rundlichen, scharf abgesetzten, fliederbeerartigen Aufhellungsfigur
(Abb. 14). Nachdem sich das Befinden des Patienten in der Folgeze
weiter gebessert hat, wird er Weihnachten 1927 auf eigenen Wunsch en
lassen. Im Januar ging er bereits wieder seiner Arbeit nach, im Febru
wurde eine Nachkontrolle vorgenommen. Das subjektive Befinden d

Patienten war durchaus gut, bei vorgeschriebener Diät hatten sich eigentliche Durchfälle nicht wieder eingestellt.

Das Kolon zeigte nunmehr eine durchaus freie Entfaltbarkeit. Überall sind bereits wieder Andeutungen eines Faltenwurfes, am ausgespro-

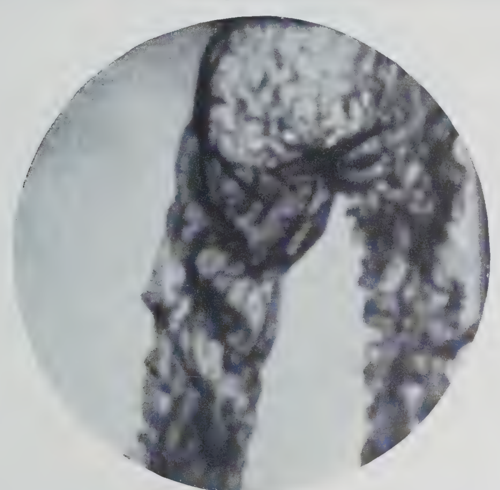


Abb. 15. K. K., 25 jährig. Flexura lienalis. 2. II. 1928.



Abb. 16. K. K., 25 jährig. Descendens-Sigma. 2. II. 1928. Wabiges Relief.

chensten in der Ascendensregion, die am wenigstens von der Erkrankung ergriffen war. Im Vordergrund steht aber die jetzt außerordentlich deutlich gewordene Wabenzeichnung. Das gesamte Relief ist übersät mit kreisförmigen, scharf ausgestanzten Aufhellungsfiguren (Abb. 15 und 16).

Selbst in den oralen Darmabschnitten, deren Ränder durchaus glatt er-
scheinen, ist diese Wabenzeichnung klar zu differenzieren (Abb. 17)
Bedingt ist diese Struktur durch entzündlich-hyperplastische Prozesse



Abb. 17. K. K., 25 jährig. Ascendens. 2. II. 1928.



Abb. 18. P. F., 24 jährig.
Ascendens-Flexura hepatica. Zirrhot. Tuberkulose. Körniges Relief.

die zu einer Pseudopolypenbildung geführt haben, die die Schleimhaut jetz
überwuchern. Die diffuse, totale Schleimhautschwellung ist jetzt geschwun
den, die Polypen sind geblieben. Parallel mit dem Rückgang der breite
Entzündung besserte sich das Befinden des Patienten; mit dem Löse

der großen Spasmen schwanden die Schmerzen. Offenbar ist jetzt neben den Polypen wieder so viel funktionstüchtige Schleimhaut da, daß der Dickdarm bei geeigneter Belastung seiner Aufgabe wieder gewachsen ist.



Abb. 19. B. S., 51 jährig. Descendens-Sigma. Nekrotisierende Colitis.



Abb. 20. P. L., 36 jährig.
Descendens. Totaler Schleimhautverlust nach nekrotisierender Colitis.

Das Charakteristische an den letzten Bildern ist das scharf ausgestanzte Netzwerk, das durch die Bariumumspülung der einzelnen Fußpunkte der Polypen bedingt ist. Das Lumen ist in diesem Stadium der hyperplastischen Kolitis nicht wesentlich mehr eingeengt, — im Gegen-

satz zu dem häufigsten Bilde der Dickdarmtuberkulose, die auch wabig
Aufhellungen macht, bei der jedoch das scharfe Netzwerk zurücktritt
Die flachen Höcker sind hier weicher gegeneinander abgesetzt, da
Lumen meist verengt und starr (Abb. 18).

Zum Schluß sollen noch die schweren, nekrotisierenden Formen de
Kolitis erwähnt werden. Man vermißt hier im Röntgenbilde jeglich
Schleimhautstruktur vollkommen, das Relief zeigt einen landkarten
ähnlich zerklüfteten Charakter, hier und dort deuten einige unregel
mäßige Aufhellungsflecken stehen gebliebene Schleimhautinseln a
(Abb. 19). Heilt diese Form der Kolitis ab, resultiert ein Relief, das
aller Schleimhautfältelung bar, einen papierartig zerknitterten Eindruc
macht, das erwarten läßt, daß jede funktionstüchtige Schleimhaut fehl
(Abb. 20).

Aus den Bildern ist zu ersehen, daß es auch beim Dickdarm möglic
ist, ein Abbild der feinen Innenarchitektur zu erhalten. Wir erfasse
damit neben der Funktion ein makroskopisch-morphologisches Bild de
Schleimhautbeschaffenheit, und es ergibt sich eine Fülle charakteristi
scher Einzelheiten, deren klinische Bedeutung uns besonders im Hinblic
auf die Durchfalls- und Verstopfungskrankheiten recht wesentlich zu sei
scheint, zumal bislang für diese Erkrankungen röntgenanatomisch
Belege nur in den seltensten Fällen zu erzielen waren.

(Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik der Charité, Berlin.)

Über die Entzündungsbereitschaft bei lymphatischer und myeloischer Leukämie.

Von
Friedrich Kauffmann.

Mit 2 Textabbildungen.

Die qualitative Beschaffenheit der cellulären Vorgänge in einem akut-entzündlichen Herd bei Leukämien ist eine alte Frage, mit der sich *R. Virchow*[1] schon im Jahre 1853 beschäftigt hat. Bei einem Fall von lymphatischer Leukämie fand er „in einer serösen oder serös-purulenten Infiltration am Oberarm Eiterkörperchen in der gewöhnlichen Größe“. Später hat die Frage nach der Beschaffenheit der Eiterzellen bei Leukämien im Zusammenhang mit der Cohnheimschen Entzündungslehre und der Grawitzschen Schlummerzellentheorie eine besondere, hier freilich nicht weiter zu erörternde Rolle gespielt. *Grawitz*[2] fand im Eiter eines Terpentinabscesses bei einem Kranken mit Leukämie ausschließlich die gewöhnlichen polynucleären neutrophilen Leukocyten. *Neumann*[3] hat den Eiterzellen des Sputums bei Leukämien Aufmerksamkeit geschenkt und bei entzündlichen Erkrankungen der Luftwege nur typische Eiterkörperchen gefunden. Der gleiche Autor hat ferner bereits künstlich erzeugte Vesicatorblasen zum Studium der Entzündungszellen bei lymphatischer Leukämie verwendet. Im Blaseninhalt fand er Zellen, die sich in keiner Weise von regulären Eiterkörperchen unterschieden: „Nach Zellen, welche den kleinen Lymphkörperchen des Blutes entsprächen, habe ich vergeblich gesucht.“ In der Literatur liegen noch eine ganze Reihe weiterer Beobachtungen vor, die diesen Befunden entsprechen: *Naegeli*[4] fand bei einer lymphatischen Leukämie im pneumonischen Exsudat ausschließlich granulierte Zellen, *Askanazy*[5] das

---

[1] *R. Virchow*, Zur pathologischen Physiologie des Blutes. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **5**, 43. 1853.

[2] *E. Grawitz*, Klinische Pathologie des Blutes. Berlin 1896. S. 129.

[3] *E. Neumann*, Farblose Blut- und Eiterzellen. Berlin. klin. Wochenschr. 1878, Nr. 41, S. 607.

[4] *O. Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 2. Aufl. 1912. S. 514.

[5] *Askanazy*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **137**, 1. 1894.

gleiche im entzündlichen Demarkationswall um lymphomatöse, mit Geschwürsbildung einhergehende Infiltrationen am Zahnfleisch. *Fleischer* und *Penzoldt*[1] sahen in einem oberflächlichen Geschwür am Fuß ebenfalls nur neutrophile Leukocyten. Auch *Schridde*[2] sagt: Es ist bekannt, daß bei der myeloischen Leukämie, wenn eitrige Prozesse daneben bestehen, niemals Myeloblasten und Myelocyten in dem Eiter gefunden werden.

Andere Autoren dagegen haben bei Leukämien im Entzündungsgebiet Myelocyten, Myeloblasten und Lymphocyten oft in sehr großen Mengen beobachtet. Auch wir selbst verfügen über einen Fall von myeloischer Leukämie, bei dem sich in dem entzündlichen Exsudat der zum Tode führenden Pneumonie neben neutrophilen Leukocyten auch zahlreiche Myelocyten nachweisen ließen. Schon zu Lebzeiten des Kranken hatten wir Myelocyten im Sputum gefunden. In Eiterherden bei lymphatischer Leukämie fand *Bickhardt*[3] fast ausschließlich Lymphocyten, in entzündlichen Infiltrationen einer myeloischen Leukämie reichlich Myelocyten, im pneumonischen Exsudat einer Myeloblastenleukämie Zellen, die als Myeloblasten angesprochen werden mußten. Auch *Diosini*[4] stellte bei der Pneumonie eines Kranken mit lymphatischer Leukämie fast ausschließlich mononucleäre basophile Elemente fest.

Sehen wir zunächst von den Verhältnissen bei Leukämie ab, so kann im allgemeinen gelten, daß die Zusammensetzung eines akut-entzündlichen Zellbildes von jener des weißen Blutbildes unabhängig ist. In ausgedehnten Beobachtungen an dem Beispiel der experimentellen Cantharidinentzündung der Haut läßt sich das immer wieder feststellen[5]: In Analogie zu zahlreichen tierexperimentellen Erfahrungen anderer Autoren (*Rössle*, *Gerlach*, *Kuczynski*, *Siegmund*, *Tsuda* u. a.) hat sich ergeben, daß das formale Geschehen in unserem entzündlichen Reizexsudat keineswegs konstant ist, daß vielmehr auch beim gleichen Menschen an der „gesunden" Haut je nach der Resistenz- bzw. Krankheitslage auf den gleichen äußeren entzündungserregenden Reiz bald große Mengen eosinophiler Zellen im Entzündungsgebiet erscheinen können, bald große Mengen ungranulierter basophiler („lymphohistiocytärer") Ele-

---

[1] *R. Fleischer* und *Fr. Penzoldt*, Klinische, pathologisch-anatomische und chemische Beiträge zur Lehre von der lienal-myelogenen sowie der lymphatischen Form der Leukämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **26**, 368. 1880.

[2] *Schridde*, Studien und Fragen zur Entzündungslehre. Jena: Fischer 1910 S. 24 u. 44.

[3] *K. Bickhardt*, Über morphologische Befunde bei Entzündungsvorgängen in Fällen von Leukämie. Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1925.

[4] *A. Dionisi*, Folia haematol. **7**, 368. 1909.

[5] *Fr. Kauffmann*, Die örtlich-entzündliche Reaktionsform als Ausdruck allergischer Zustände. Krankheitsforschung **2**, 372 u. 448; **3**, 263. 1926.

mente, die teils wohl Lymphocyten, zum größeren Teil aber Makrophagen sind und somit von bestimmten Gefäßwandzellen (Adventitialzellen) und ihnen gleichwertigen Elementen des Bindegewebes abgeleitet werden müssen. Nur unter bestimmten inneren Voraussetzungen, wie sie im schwerkranken Organismus und z. B. auch bei klinisch Gesunden gegeben sind, hat das entzündliche Zellbild so gut wie rein neutrophilen Charakter, also jene Zusammensetzung, die auch heute noch in den meisten Lehrbüchern als charakteristisch für eine akute Entzündung angegeben wird, die in Wahrheit aber nichts anderes als nur einen Spezialfall akut-entzündlicher Reaktionsweise darstellt. Im Laufe mannigfacher Krankheiten und der anschließenden Rekonvaleszenz ändert sich die formale Reaktionsart auf den gleichen äußeren Reiz in geradezu gesetzmäßiger Weise, doch geht dieser Wechsel der örtlich-entzündlichen Reaktionsform mit den Veränderungen, die bekanntlich unter denselben Bedingungen das weiße Blutbild, und zwar in ähnlicher Weise erfährt, nicht parallel.

Abnorme Mengen eosinophiler Zellen finden sich zwar im akut-entzündlichen Reizexsudat der Cantharidenblase unter keinen anderen Umständen[1] in so beträchtlicher Zahl wie bei denjenigen Krankheiten, die mit Bluteosinophilie einherzugehen pflegen (Asthma bronchiale, Helminthiasis). Diese Häufung eosinophiler Zellen (— 26%) kann sich dabei aber im Entzündungsgebiet finden, ohne gleichzeitige Vermehrung dieser Elemente im Blut. Das umgekehrte ist ebenso häufig.

Bei einer Patientin mit Helminthiasis fanden sich im Blute eosinophile Zellen zu 27%, während sie im entzündlichen Reizexsudat nur 1% der Zellen ausmachten. Bei einem Kranken mit Lymphogranulomatose fanden wir im Blut eosinophile Zellen bis zu 19%. Auch in diesem Fall waren sie im akuten Entzündungsgebiet nur zu $2^1/_4$% nachweisbar.

Bei einem zahlenmäßigen Vergleich der ungranulierten basophilen Elemente des Blutes mit jenen des entzündlichen Reizexsudates muß aus Gründen, die früher an anderer Stelle dargelegt wurden, die Frage dahin eingeengt werden, ob es bei bestehender Blutlymphocytose zu einem die Grenzen des Normalen überschreitenden Reichtum an morphologisch ähnlichen Zellformen im Entzündungsgebiet zu kommen pflegt. Aber auch dies ist nicht der Fall: Weder bei jener Lymphocytose, die in der Rekonvalescenz nach zahlreichen Krankheiten im Blute auftritt, noch bei sog. konstitutioneller Lymphocytose, noch bei Basedow-Kranken mit Kocherschem Blutbild sind ohne weiteres die Vorausset-

[1] Von lokal begrenzten Besonderheiten der entzündlichen Reaktionsweise, wie sie z. B. im Bereich bestrahlter Haut (Röntgenstrahlen, Höhensonne) oder im Gebiet einer Joddermatitis (siehe hierzu *E. Blum*, Wie ändert ein Jodanstrich die örtliche und allgemeine Entzündungsfähigkeit der Haut? Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1926) beobachtet werden, wird an dieser Stelle abgesehen.

zungen für das Auftreten abnormer Mengen ungranulierter basophiler Zellen im Entzündungsgebiet gegeben.

Das veränderliche morphologische Geschehen im Gebiet unserer akuten Reizentzündung ist bei unserer Versuchsanordnung eine Funktion der jeweiligen Beschaffenheit der Haut. Ihre Reaktionsfähigkeit wechselt in Abhängigkeit von immunbiologischen Zustandsänderungen, die der Gesamtorganismus z. B. unter dem Einfluß eines örtlichen Krankheitsgeschehens oder einer Infektionskrankheit erfährt. Krankheitsspezifische Befunde fehlen, so daß den morphologischen Vorgängen mehr symptomatische als diagnostische Bedeutung zukommt. Immer stellt das Zellbild im akut-entzündlichen Herd einen *unspezifischen Ausdruck der Allgemeinveränderungen des Organismus* dar, einen Ausdruck, der sich im übrigen trotz der unspezifischen Natur unseres äußeren Reizes als außerordentlich fein abgestimmt erweist.

Die Unabhängigkeit des formalen Geschehens wenigstens im akuten Entzündungsgebiet (Cantharidenblase) von der Beschaffenheit des Blutbildes trifft nun, wie im folgenden gezeigt werden soll, auch für verschiedene Arten von Leukämie zu.

Die Beobachtungen beziehen sich auf 17 Fälle von myeloischer und 11 Fälle von lymphatischer Leukämie, bei denen zum Teil während der Dauer der Beobachtung die örtlich-entzündliche Reaktionsform fortlaufend geprüft wurde.

Zunächst 4 Beispiele von *chronisch-myeloischer Leukämie*:

1. Patient G., Prot.-Nr. 8, 8. V. 1924. *Chronische myeloische Leukämie.* Im Blut: Leukocytenzahl 136000, darunter Myelocyten: neutrophile 22%, basophile 1%, eosinophile 1%. Neutrophile Leukocyten: Segmentkernige 18%, Stabkernige 16%, Jugendformen 23%. Basophile Leukocyten 3%, eosinophile Leukocyten 4%, Lymphocyten 11%.

Im entzündlichen Reizexsudat: Zellenzahl in 1 cmm 2600. Neutrophile Leukocyten 94%, basophile Leukocyten $^1/_2$%, Eosinophile $^1/_2$%, ungranulierte basophile Zellen (lymphohistiocytäre) $4^1/_2$%, basophile Myelocyten $^1/_2$%.

Bei wiederholter Prüfung 12 Tage später fehlten die basophilen Myelocyten im sonst unveränderten entzündlichen Zellbild und bei fast unverändertem Blutbild.

2. Patient E., Prot.-Nr. 470, 12. VIII. 1924. *Chronische myeloische Leukämie,* Milz reicht bis zur Symphyse. Im Blut: Leukocytenzahl 67000. Myelocyten: Neutrophile 3%, Basophile 8%, Eosinophile $2^1/_2$%. Leukocyten: Neutrophile $64^1/_2$%, Basophile $^1/_2$%, Eosinophile $3^1/_2$%. Lymphocyten 18%.

Im entzündlichen Reizexsudat: Zellenzahl in 1 cmm 1900. Neutrophile Leukocyten 98%, Eosinophile $^1/_2$%, ungranulierte basophile Zellen $1^1/_2$%.

3. Patient J., Prot.-Nr. 2023, 6. X. 1927. *Chronische myeloische Leukämie.* Hämoglobin 70%, Erythrocytenzahl 3650000. Leukocytenzahl 115000, Myeloblasten 7%, Promyelocyten 7%. Myelocyten: Neutrophile $27^1/_2$%, Eosinophile $^1/_2$%, Basophile (Jugendliche und reife) 10%. Leukocyten: Jugendliche 16,5%, Stabkernige 15,5%, Segmentkernige 14,5%, Lymphocyten 0, Mononucleäre 1,5%.

Im entzündlichen Reizexsudat: Zellenzahl in 1 cmm 1100. Neutrophile $88^1/_4$%, Eosinophile $11^1/_4$%, ungranulierte basophile Zellen $^1/_2$%. Unter den neutrophilen Leukocyten zahlreiche (etwa 35%) mit stabförmigem und jugendlichem Kern.

4. Patient Sch., Prot.-Nr. 2024, 6. X. 1927. *Chronische myeloische Leukämie* mit besonderer Beteiligung des erythropoetischen Apparates (Leukanämie). Im Blut: Hämoglobin 40%, Erythrocyten 2450000. Leukocyten: 110000, Myeloblasten 17%, Promyelocyten 12%, Myelocyten: Neutrophile 17%, Basophile 2%, Eosinophile 3%. Leukocyten: Jugendliche 13%, Stabkernige 15%, Segmentkernige 15,5%, Lymphocyten 5,5%, Mononucleäre 1,0%.

Im entzündlichen Reizexsudat: Zellenzahl in 1 cmm 1400. Neutrophile Leukocyten 98%, Eosinophile $^1/_4$%, ungranulierte basophile Zellen $1^1/_4$%. Unter den neutrophilen Leukocyten etwa 33% mit stabförmigem bzw. jugendlichem Kern.

Nur in einem Fall (Beispiel 1) fanden sich also bei einer chronischen myeloischen Leukämie Myelocyten, und zwar basophile, im entzündlichen Zellbilde vor, aber auch hier nur in sehr geringen Mengen ($^1/_2$%). In allen übrigen Fällen trug das entzündliche Zellbild so gut wie rein neutrophilen Charakter. Dabei ist bemerkenswert, daß sich unter den neutrophilen Leukocyten des entzündlichen Reizexsudates auch solche mit jugendlichem und stabförmigem Kern in erheblichen Mengen finden, während bei klinisch Gesunden auf den gleichen äußeren Entzündungsreiz so gut wie ausschließlich segmentkernige Formen erscheinen. Darin stimmen also die Befunde bei Leukämien mit jenen bei anderen Krankheitszuständen überein, die mit einer sog. Linksverschiebung im Blutbild einhergehen (z. B. bei infektiösen Prozessen) und bei denen das Auftreten derartiger jugendlicher Formen von neutrophilen Leukocyten ebenfalls fast regelmäßig im Entzündungsgebiet zu beobachten ist.

In Beispiel 3 erscheinen trotz niedriger Werte für die eosinophilen Zellen im Blut eosinophile Leukocyten im akuten Entzündungsgebiet in ungewöhnlich großen Mengen, nämlich zu $11^1/_4$%. Additionelle Einflüsse, die wir sonst als Vorbedingung für das Auftreten zahlreicher eosinophiler Zellen im Reizexsudat der Cantharidenblase kennengelernt haben (Asthma bronchiale, Helminthiasis), lagen bei diesem Kranken nicht vor. Der Patient stand bereits seit 3 Jahren in Behandlung und war häufig mit Röntgenstrahlen bestrahlt worden. Im *bestrahlten Hautbezirk* haben wir eine eosinophile Reaktionsweise in einer besonderen Versuchsreihe als Ausdruck *lokaler* Reaktionseigentümlichkeiten regelmäßig nachweisen können. Nach einmaliger Applikation einer H. E. D. pflegt sie sich nach Ablauf von $3^1/_2$ bis 6 Wochen einzustellen. Auch ohne gleichzeitig bestehende Bluteosinophilie wurden dann bis zu $39^1/_2$% eosinophile Leukocyten unter den Zellen des akut-entzündlichen Reizexsudates gezählt. Daß aber der in Beispiel 3 an nicht bestrahlter Haut beobachtete Reichtum des Entzündungsgebietes an eosinophilen Leukocyten als Ausdruck einer Allgemeinwirkung der Röntgenstrahlen zu bewerten wäre, muß nach unseren bisherigen Beobachtungen als unwahr-

scheinlich bezeichnet werden. Denn wurde in den genannten Versuchsreihen die entzündliche Reaktionsform nicht nur im bestrahlten Gebiet, sondern gleichzeitig auch im Bereich nicht bestrahlter Haut geprüft, so fand sich an letzterer eine eosinophile Reaktionsweise in keinem Fall.

Schließlich ist bei den Leukämien immer wieder der *geringe Zellreichtum* der entzündlichen Reizexsudate auffallend, deren flüssige Bestandteile in der Regel serofibrinösen Charakter tragen. Während sich bei klinisch Gesunden 4200—32000 Zellen in 1 cmm des Reizexsudates vorfanden, wurde bei Leukämien kaum je die untere Grenze der Normalwerte erreicht. Der Zellgehalt war um so geringer, je schwerer der Allgemeinzustand des Kranken. Man wird diese Erscheinung als Ausdruck verminderter örtlicher Entzündungsfähigkeit deuten dürfen, die sich in gleicher Art auch bei anderen schweren Krankheitszuständen in der Regel findet, in Krankheitslagen, bei denen es bei weiterer Verschlimmerung schließlich zum Zustand örtlicher Reaktionsunfähigkeit („negativer Anergie“) kommen kann. Andererseits wird die herabgesetzte örtliche Entzündungsfähigkeit einen Ausdruck für die bekannte geringe Widerstandsfähigkeit des Leukämikers gegenüber lokalen und allgemeinen Infektionen darstellen; wie ja umgekehrt übermäßige lokale (hyperergische) Reaktionen häufig das Zeichen eines „geschützten“ Organismus sind.

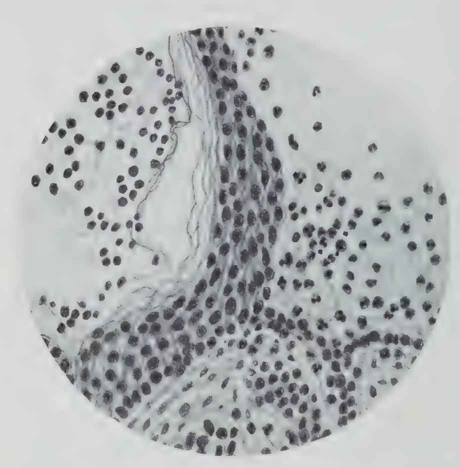


Abb. 1. Chantharidin-Hautentzündung bei lymphatischer Leukämie. Im Blasenlumen nur neutrophile Leukocyten, in dem nach links hin gelegenen Blutkoagulum nur Lymphocyten.

Die ungewöhnliche Zellarmut der entzündlichen Reizexsudate gilt auch für die *lymphatische Leukämie*. Über die Qualität des entzündlichen Zellbildes bei diesen Formen unterrichten die folgenden Beispiele:

5. Patient St., Prot.-Nr. 1470, 6. IV. 1925. *Chronische lymphatische Leukämie.* Im Blut: Hämoglobin 22,8%. Erythrocyten 1610000, Leukocytenzahl 344000. Neutrophile Leukocyten 2%, Lymphocyten große 8%, kleine 90%.

Im entzündlichen Reizexsudat: Zellenzahl in 1 cmm 1400. Neutrophile Leukocyten $99^3/_4$%, ungranulierte basophile Zellen $^1/_4$%.

Nebenstehender histologischer Schnitt (Abb. 1) wurde durch Probeexcision aus dem Bereich einer Cantharidenblase bei diesem Kranken gewonnen. Nach rechts von der abgehobenen Blasendecke, d. h. also im Lumen der Cantharidenblase, sieht man neben geronnenen Eiweißmassen ausschließlich neutrophile

Leukocyten, die auch in dem darunter gelegenen Bindegewebe der Cutis anzutreffen sind. In dem Winkel zwischen normaler Haut und Blasendecke befindet sich nach links hin ein kleines Blutkoagulum, von der Blutung bei der Probeexcision herrührend. In diesem Blutkoagulum sind nur Lymphocyten zu erkennen. In größeren Gefäßstämmen der Cutis sind an verschiedenen Stellen dieses Präparates zahlreiche wandständige neutrophile Leukocyten festzustellen, während im Zentrum des Gefäßlumens nur Lymphocyten erkennbar sind.

6. Patient V., Prot.-Nr. 1471, 7. IV. 1925. *Chronische lymphatische Leukämie.* Im Blut: Hämoglobin 42,3%, Erythrocyten 2390000. Leukocytenzahl 18000, neutrophile 8%, Lymphocyten große $5^3/_4$%, kleine $86^1/_4$%.

Im entzündlichen Reizexsudat: Zellenzahl in 1 cmm 950, neutrophile Leukocyten 99%, ungranulierte basophile Zellen 1%.

7. Patient Sch., Prot.-Nr. 1973, 9. X. 1925. *Chronische lymphatische Leukämie.* Im Blut: Hämoglobin 57,5%, Erythrocyten 3340000, Leukocytenzahl 368000, neutrophile Leukocyten $2^1/_2$%, Lymphocyten große 11%, kleine 86%, Mononucleäre $^1/_2$%.

Im entzündlichen Reizexsudat: Zellenzahl in 1 cmm 1280, neutrophile Leukocyten $97^1/_4$% osinophile $^1/_2$%, ungranulierte basophile Zellen $2^1/_4$%.

8. Patient R., Prot.-Nr. 2027, 3. XI. 1927. *Chronische lymphatische Leukämie.* Im Blut: Hämoglobin 90%, Erythrocyten 3350000, Leukocytenzahl 231000, neutrophile Leukocyten 5%, basophile Leukocyten $^1/_2$%, eosinophile Leukocyten $^1/_2$%, Lymphocyten große 11%, kleine 84%.

Im entzündlichen Reizexsudat: Zellenzahl in 1 cmm 1340, neutrophile Leukocyten $99^1/_4$%, eosinophile Leukocyten $^1/_4$%, ungranulierte basophile Zellen $^1/_2$%.

Auch bei lymphatischer Leukämie finden sich also im akuten Entzündungsgebiet so gut wie ausschließlich neutrophile Leukocyten. Als Höchstwert für die ungranulierten basophilen Zellen wurden (in einem hier nicht angeführten Fall) $4^1/_4$% gezählt. Unter den neutrophilen Leukocyten des Reizexsudates kommen auch hier wieder zahlreiche mit jugendlichem bzw. stabförmigem Kern vor. Basophil-granulierte Leukocyten spielen auch bei der lymphatischen Leukämie im akutentzündlichen Zellbild keine Rolle. Nach langem Suchen läßt sich in den Ausstrichpräparaten wohl einmal eine solche Zelle auffinden, aber ihre Zahl ist verschwindend klein.

Gegenüber den widersprechenden Befunden in bakteriell bedingten Entzündungsherden ist also bei unserem experimentellen Vorgehen eine weitgehende Gleichartigkeit der formal-entzündlichen Reaktionsweise bei verschiedenen Formen von Leukämie festgestellt. *Stets herrschten neutrophile Leukocyten im akuten Entzündungsgebiet vor.* Die celluläre Zusammensetzung des akut-entzündlichen Zellbildes ist also auch hier, wenn wir von den genannten Besonderheiten der neutrophilen Leukocyten absehen, unabhängig von der des Blutes.

Wenn in bakteriell bedingten Entzündungsherden andere Befunde erhoben worden sind, so mögen hier auch andere Faktoren noch in Rechnung zu stellen sein, wie Dauer der Entzündung und Intensität des entzündungserregenden Reizes. — Für das Erscheinen neutrophiler Leukocyten in Entzündungsherden

bei lymphatischer Leukämie wird das Erhaltensein wenigstens von Resten myeloischen Gewebes erforderlich sein (*Naegeli*).

Die bisher geschilderten Befunde, die sämtlich in den ersten Tagen des Krankenhausaufenthaltes der verschiedenen Patienten bzw. bei durchweg elendem Allgemeinbefinden erhoben wurden, haben nun aber keine allgemeine Gültigkeit. Wie nämlich die lehrbuchmäßige Beschaffenheit eines akut-entzündlichen Zellbildes, abgesehen von bestimmten Eigenschaften der entzündungserregenden Schädlichkeit, einen bestimmten Grad von Reizbarkeit des reagierenden Hautgewebes zur Voraussetzung hat, wie im erkrankten Organismus die entzündliche Reaktionsform in Abhängigkeit von der jeweiligen Krankheitslage innerhalb weiter Grenzen wechselt, so können wir auch beim leukämischen Krankheitsbilde, wenn sich der Gesamtzustand bessert, eine in bestimmter Richtung gehende Veränderung der entzündlichen Reaktionsweise an der „gesunden" Haut feststellen. Bei diesen Veränderungen der formalen Reaktionsart steht dann nicht mehr die Frage nach den Beziehungen des entzündlichen Zellbildes zum weißen Blutbilde im Vordergrund; vielmehr vermittelt uns die Veränderung der örtlich-reaktiven Vorgänge die Kenntnis von *inneren Zustandsänderungen* bzw. von Änderungen der Reaktionsfähigkeit, die das allgemeine Krankheitsgeschehen mit besonderer Beziehung zur jeweiligen *Krankheitsintensität* begleiten.

Wie sich diese Veränderlichkeit der formalen Reaktionsweise vollzieht, zeigt das folgende Beispiel in typischer Weise:

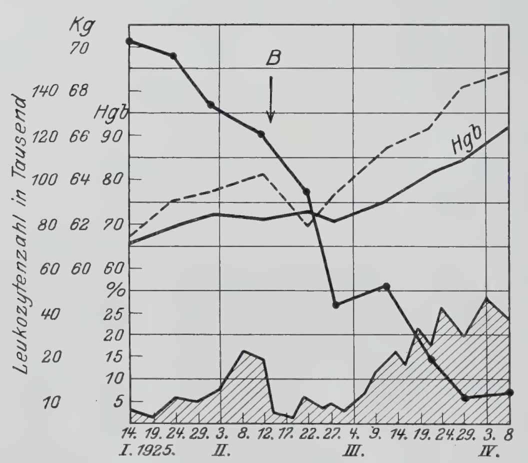


Abb. 2. Gestrichelte Kurve: Körpergewicht; ausgezogene Kurven: Leukocytenzahl im Blut und Hämoglobingehalt des Blutes (Hgb). Gestrichelte Fläche unten: Menge der ungranulierten basophilen (lymphohistiocytären) Elemente im entzündlichen Reizexsudat in %. Bei B: intercurrenter Infekt.

Der 26jährige Patient O. wurde am 14. I. 1925 wegen chronisch-myeloischer Leukämie in sehr reduziertem Allgemeinzustand und einer bis zum McBurneyschen Punkte reichenden Milz in die Medizinische Klinik Frankfurt a. M. eingeliefert mit subfebrilen Temperaturen. Das Körpergewicht betrug 61,3 kg. Hämoglobin 66%, Erythrocyten 3960000, Thrombocyten 59500, Gerinnungszeit 43 Minuten, Harnsäure im Blut 8,7$^0/_{00}$. Die Leukocytenzahl im Blute betrug 162800. Myeloblasten 13%, Myelocyten: neutrophile 9%, basophile 10%, eosinophile 1%, neutrophile Leuko-

cyten: Segmentkernige 18%, Stabkernige 29%, Jugendformen 70%, Eosinophile 1%, Lymphocyten 2%. Mononucleäre 1%.

Im entzündlichen Reizexsudat: Neutrophile Leukocyten 95%, Eosinophile $1^1/_4$%, ungranulierte basophile Zellen $3^1/_4$%.

Im Verlaufe der Beobachtung trat unter Arsen und Röntgenbestrahlung der Milz rasche Besserung ein. Nach Ablauf von nicht ganz 3 Monaten war die Zahl der Blutleukocyten auf 11900 gesunken, Myeloblasten fehlten bereits seit dem 1. III., der Hämoglobingehalt des Blutes war auf 91,2% angestiegen, das Körpergewicht hatte um 7,4 kg zugenommen. Den Ablauf der formalen Reaktionsverschiebung zeigt Abb. 2. Gegen Ende der Beobachtungszeit erscheinen im akutentzündlichen Reizexsudat ungranulierte basophile (lymphohistiocytäre) Elemente bis zu $27^1/_2$%. Interessant ist, daß am 8. III. ein erster Gipfelwert dieser Zellformen liegt. Am 15. II. erkrankte der inzwischen fieberfrei gewordene Kranke an einem binnen 5 Tagen abklingenden fieberhaften interkurrenten Infekt. Die hierdurch bedingte Verschlechterung der allgemeinen Krankheitslage kommt darin zum Ausdruck, daß während des Infektes und im Anschluß an ihn die ungranulierten basophilen Zellen im Entzündungsgebiet wieder zurücktreten, um später mit fortschreitender Besserung der Gesamtlage zu den hohen Werten gegen Ende der Beobachtungszeit anzusteigen.

Dem formalen Geschehen entzündlicher Reizbeantwortung wird man also auch bei Leukämien keineswegs gerecht, wenn man sich nur auf gelegentliche Untersuchungen in einzelnen Stadien des Krankheitsverlaufes stützt und einmalige Ergebnisse verallgemeinert. Die formale Reaktionsart ist im Verlaufe der myeloischen und der lymphatischen Leukämie veränderlich, und zwar, wie unsere übrigen Beobachtungen lehren, bei beiden in der gleichen Weise. Im einzelnen zeigt sich das wechselvolle formale Geschehen der örtlichen Reizentzündung den gleichen Gesetzmäßigkeiten unterworfen, oder anders ausgedrückt: Die Leukämien werden in ihren verschiedenen Stadien, nach dem Wechsel formal-entzündlicher Reizbeantwortung beurteilt, offenbar von ganz analogen unspezifischen Allergiezuständen begleitet, wie sie für zahlreiche infektiöse Erkrankungen und auch für nicht infektiöse (Basedow, perniciöse Anämie) in ihren verschiedenen Phasen mit der gleichen Methode bereits festgestellt werden konnten: Auch bei Leukämien gilt jene durch Aneinanderreihen zahlreicher Einzelbefunde gewonnene fortlaufende Reihe, die von der rein neutrophilen Reaktionsweise bei schwerem Kranksein über ein Stadium der Rekonvaleszenz führt, in dem der Organismus den gleichen äußeren Entzündungsreiz mit ungranulierten basophilen Elementen in ungewöhnlich großen Mengen, ja häufig so beantwortet, daß diese Zellformen, die, soweit sie Makrophagen sind, dem erweiterten reticulo-endothelialen System zugehören, das formale Reaktionsbild beherrschen. Erst nach Ablauf dieser Phase wird schließlich die Normergie eines gesunden Organismus erreicht.

Daß die in den einzelnen Krankheitsphasen beobachteten Besonderheiten des entzündlichen Zellbildes zum Teil auch eine Funktion der Reizstärke sind, die dem Cantharidin zukommt, braucht kaum erwähnt

zu werden. Unter natürlichen Bedingungen wird der jeweilige Charakter eines entzündlichen Reaktionskomplexes auch von der besonderen Art und Stärke der entzündungserregenden Schädlichkeit abhängig sein. Wesentlich ist, daß bei unserer Versuchsanordnung nur wechselnde *innere* Einflüsse dafür verantwortlich zu machen sind, daß der Organismus zu verschiedenen Zeiten verschiedene Arten von Entzündungszellen in das immer wieder mittels des konstanten äußeren Reizes neu erzeugte Entzündungsgebiet schickt. Die Art dieser inneren, die entzündliche Reaktionsfähigkeit der Haut umstimmenden Einflüsse ist uns heute freilich noch unbekannt. Sicher aber sind es nicht morphologische Veränderungen (Blutbild), die den Wechsel des formal-entzündlichen Geschehens maßgebend bestimmen. Vielmehr werden wir mit Änderungen im funktionellen Verhalten (chemotaktische Reizbarkeit) der einzelnen reagierenden Zellsysteme zu rechnen haben, die wohl nicht nur unter der Wirkung von Eiweißzerfallsprodukten, sondern ganz allgemein als Folge eines veränderten chemischen und physikalisch-chemischen Milieus zustande kommen. Wieweit schließlich auch die in Abhängigkeit vom Funktionszustand wechselnde celluläre Beschaffenheit des Bindegewebes (*v. Möllendorff*[1], *Stockinger*[2]) sich im Entzündungsgebiet auswirkt, ist eine noch offene Frage.

---

[1] *W.* und *M. v. Möllendorff*, Das Fibrocytennetz im lockeren Bindegewebe; seine Wandlungsfähigkeit und Anteilnahme am Stoffwechsel. Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikroskop. Anat. **3**, 503. 1926; ferner Münch. med. Wochenschr. 1926.

[2] *W. Stockinger*, Zellbilder und Zellformen des menschlichen Bindegewebes. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **58**, 777. 1928.

(Aus der II. med. Univ.-Klinik der Charité Berlin.)

Das Ulcus der Jugendlichen.

Von
Dr. **Heinz Kalk**, Berlin.

In dem ätiologischen Komplex, der der Entstehung des Ulcus ventriculi und duodeni zugrunde liegt, ist der Konstitution der Ulcuskranken eine hervorragende Stelle eingeräumt worden. Es ist einleuchtend, daß, je jünger das Individuum ist, desto mehr werden konstitutionelle Momente bei ihm eine Rolle spielen, je älter es ist, desto mehr wird die Kondition in den Vordergrund treten. Es ist das ein Gedankengang, dem auch *Hart* Ausdruck gegeben hat mit den Worten: „Die mannigfachen für die Geschwürsbildung mehr oder weniger wesentlichen und unerläßlichen Bedingungen unterliegen einem individuellen Wechsel, dem die einzelnen Altersklassen Prägung und Bedeutung geben. Bei den Jugendlichen sind alle Bedingungen mehr konstitutionell, bei den älteren in steigendem Maße konditionell". In diesem Sinne ist es von Interesse, gerade an *Jugendlichen Erhebungen über die hereditäre Belastung der Ulcuskranken* anzustellen. Das soll im folgenden versucht werden.

Bei Erwachsenen ist ja von zahlreichen Autoren, die Heredität bei der Ulcuskrankheit als Kronzeuge für die Konstitution als ätiologisches Moment angeführt werden, und man hat ganze Ulcusfamilien mitgeteilt (*Huber*, *Westphal*, *R. Schmidt*, *H. Strauss*, *J. Bauer*, *Spiegel*, *Ohly*[1], *v. Bergmann*[2]). An Jugendlichen fehlen solche Untersuchungen durchaus. Da außerdem die Ulcuskrankheit bei Jugendlichen manche Besonderheit aufweist, scheinen uns die nachfolgenden Beobachtungen mitteilenswert.

Den Untersuchungen liegt das Ulcusmaterial zugrunde, das wir an der von Bergmannschen Klinik in 5jähriger Tätigkeit in Frankfurt a. M. und in 1jähriger in Berlin bearbeiten konnten. Aus diesem gesamten Material haben wir die *Ulcusfälle* herausgesucht, *bei denen der Beginn der Ulcuskrankheit vor dem 20. Lebensjahr* liegt. Nur diagnostisch völlig

[1] *Ohly*, Münch. med. Wochenschr. 1923, S. 1150.

[2] *v. Bergmann*, in v. Bergmann-Stahelin, Handbuch der inneren Medizin Bd. III, 1, S. 734.

klare Fälle wurden berücksichtigt, und zwar von diesen auch nur solche, die direkte Ulcussymptome (Nische und Bulbusdeformation) im Röntgenbild boten. Naturgemäß erleidet dadurch zahlenmäßig das Material eine wesentliche Beschränkung.

Es sind im ganzen 25 diesen Bedingungen genügende Fälle, bei denen wir den Beginn der Ulcuskrankheit vor das 20. Lebensjahr setzen können, und zwar 19 Ulcera duodeni, 3 Ulcera ventriculi, 2 Ulcera ventriculi und duodeni, 1 Ulcus duodeni und wahrscheinlich Ulcus jejuni pepticum.

Das Material erfährt dann wiederum eine Zweiteilung, und zwar 1. in solche Patienten, die vor dem 20. Lebensjahr zu uns in Behandlung kamen = 17 Fälle;

2. in solche, die nach dem 20. Lebensjahr (zwischen 20 und 24) zu uns in Behandlung kamen, bei denen aber die Entstehung der Ulcuskrankheit vor dem 20. Lebensjahr angenommen werden muß = 8 Fälle.

Es ist anzunehmen, daß gerade die erste Gruppe für unsere Untersuchungen das geeignetste Material abgeben muß. Von den 17 Fällen dieser Gruppe, die im Alter zwischen 13 und 19 Jahren standen, *haben nicht weniger als 9 = 53% ein Magenleiden (Ulcus oder Carcinom) in ihrer Familie, und zwar 7mal = 41% leiden die betreffenden Mitglieder an Magen- oder Duodenalgeschwür*, 2mal an Magenkrebs. 5mal war nur ein Elter magenkrank, 2mal beide Eltern, 1mal betraf das Magenleiden die Schwester, 1mal den Großvater.

Diese Zahlen sind an sich erstaunlich hoch. Sie sind aber zweifellos zu niedrig, wenn man bedenkt, daß sie nicht durch eingehende Familienforschung zustande kommen, sondern durch einfaches Befragen der jugendlichen Patienten, die zum Teil von den Krankheiten ihrer Eltern erstaunlich wenig wissen, von den Krankheiten ihrer Großeltern schon nahezu gar nichts mehr. Bei den zuletzt beobachteten 6 Patienten haben wir daher uns jedesmal mit den Eltern in Verbindung gesetzt und von diesen auch in Fällen, in denen die Kinder von Magenkrankheiten in ihrer Familie nichts mehr zu wissen vorgaben, Auskunft über Magenkrankheiten erhalten. In diesen 6 Fällen erhielten wir 5mal die Auskunft, daß Vater oder Mutter der Patienten oder beide magengeschwürskrank waren oder gewesen waren. Wir zweifeln demnach nicht, daß die oben mitgeteilten Zahlen viel zu niedrig sind und würden nach unseren jetzigen Erfahrungen annehmen, *daß in 75—80% aller Ulcuspatienten unter 20 Jahren eine hereditäre Belastung vorlieg[t]*.

Diese Zahlen sind unvergleichlich höher als die in der Literatur sonst für den Prozentsatz der Heredität des Geschwürsleidens bei Erwachsenen mitgeteilten Zahlen. So geben z. B. an *Huber*[1] 15—33%

[1] *Huber*, Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 204.

Westphal[1] etwa 25%; *Stoll*[2] 13,3%, *Strauss*[3] etwa 33%. Am eingehendsten hat sich *Bauer* und seine Mitarbeiter *Spiegel* und *B. Ascher* mit dem Problem der Heredität beim Ulcus beschäftigt[4]. Sie kommen zu dem Ergebnis, daß in der Familie von 255 Ulcuskranken sich fand: in 13,73% ein Carcinoma ventriculi, 17,25% ein Ulcus ventriculi, 53,3% irgendein chronisches Magenleiden (Ulcus, Carcinom, konstitutionelle nervöse Dyspepsie). An sich ist diese Statistik nicht sehr glücklich, weil einerseits in der zweiten Rubrik nur der Prozentsatz für das Ulcus ventriculi errechnet ist, anstatt daß Ulcus ventriculi und duodeni zusammengenommen sind, und weil man sich andererseits in der dritten Rubrik unter einer konstitutionell nervösen Dyspepsie nichts Rechtes vorstellen kann; man kann sicher sein, daß sich hinter dieser Benennung teils Ulcera duodeni, teils larvierte Cholecystitiden verbergen. Immerhin ergibt sich aus dem Vergleich mit diesen Zahlen die größere Häufigkeit der hereditären Belastung bei Jugendlichen. Recht wichtig ist, daß die Untersuchungen *J. Bauers* gewisse Beziehungen zwischen Magenkrebs und Magengeschwür erkennen ließen, die zur Aufstellung des Begriffes der *konstitutionellen Minderwertigkeit* des Magens führten, wobei *Bauer* es sich so denkt, daß an sich die konstitutionelle Minderwertigkeit des Magens ein höchst bedeutsames dispositionelles Moment darstellt, das bei Herzutreten anderer endo- und exogener Momente zur Erkrankung führt. Tritt zu der einen Erbanlage der Organminderwertigkeit noch eine zweite abnorme Erbanlage zur Geschwulstbildung hinzu, so kommt es nach *J. Bauer* zur Entwicklung des Carcinoms am Magen.

Diese Anschauungen *Bauers* erfahren eine gewisse Bestätigung auch durch unsere Untersuchungen. In unserem Material wird 2mal 11,8% Magenkrebs in der Familie des Ulcuskranken beobachtet, ein Prozentsatz, der dem *Bauers* von 13,7% nahe steht. Immerhin ist aber interessant, *daß sich die Häufung der Heredität bei Jugendlichen nicht auf das Carcinom in der Familienanamnese zu erstrecken scheint* — denn unser Prozentsatz ist ja annähernd der gleiche wie bei dem gemischten Material *Bauers — sondern nur auf das Ulcus.*

Zahlenmäßig anders verhält sich die zweite Gruppe: derer also, die nach dem 20. Lebensjahr (zwischen 20. und 24.) bei uns in Behandlung kamen, bei denen aber nach dem ganzen klinischen Verlauf und der

---

[1] *Westphal*, Grenzgeb. **32**, 659. 1920.

[2] *Stoll*, zit. nach *Hauser*, in Henke-Lubarschs Handbuch der pathologischen Anatomie Bd. IV, 1, S. 623.

[3] *Strauss*, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 274.

[4] *Bauer*, Praktische Folgerungen aus der Vererbungslehre. Urban & Schwarzenberg. 1925. — *J. Bauer*, Konstitutionelle Disposition innerer Krankheiten. 1924 bei Springer.

Anamnese die Entstehung der Ulcuskrankheit vor dem 20. Lebensjahr angenommen werden muß. Nur 1mal von 8 Fällen = 12,5% findet sich ein Magenleiden und zwar ein Magengeschwür in der Familie, und zwar litt die Mutter des Patienten daran. Dieser Prozentsatz nähert sich also dem *Bauers* bei seinem gemischten Material. Es ist nun bezeichnend, daß gerade dieser Patient derjenige ist, bei dem das Magenleiden am frühesten von der ganzen Gruppe begann, nämlich mit 14 Jahren, während bei allen anderen Patienten es erst mit $16^1/_2$ (1mal), 17 (1mal), $17^1/_2$ (1mal), 18 (2mal), 19 (2mal) begann.

Es ist also zu betonen, daß bei den Patienten, die nach dem 20. Lebensjahr in Behandlung kamen, der Prozentsatz der Heredität nicht größer war, als bei einem dem Alter nach gemischten Ulcusmaterial.

Überhaupt ist es wichtig am Gesamtmaterial zu verfolgen, in welchem Alter das Ulcusleiden sich zum erstenmal bemerkbar machte und welche Beziehungen hierbei zur Heredität bestehen. Wir geben darüber folgende Zusammenstellung:

Nr.	Beginn des Ulcusleidens	Angabe über Magenleiden bei der Familie
1	Mit 5 Jahren (?)	0
2	„ 10 „	0
3	„ 12 „	+
4	„ 13 „	0
5	„ 14 „	+
6	„ 14 „	+
7	„ 14 „	+
8	„ 14 „	+
9	„ 14 „	0
10	„ 14 „	0
11	„ 15 „	+
12	„ 15 „	0
13	„ 16 „	+
14	„ 16 „	+
15	„ 16 „	0
16	„ 16 „	0
17	„ 17 „	0
18	„ 17 „	0
19	„ 18 „	0
20	„ 18 „	0
21	„ 19 „	0
22	„ 19 „	0
23	„ 19 „	—
24	„ ?	+
25	„ ?	+

Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich soviel, *daß gerade bei der Ulcera, die vor dem 16. Lebensjahr in Erscheinung treten, eine besondere hereditäre Belastung vorzuliegen scheint.*

Aber das Ulcus der Jugendlichen weist noch eine weitere Eigentümlichkeit auf. Beobachten wir den bei genauester röntgenologischer Untersuchung (gezielte Momentblendenaufnahmen nach *Akerlund-Berg*) und bei der Operation erhobenen anatomischen Befund an Magen und Duodenum, so ergibt sich folgendes: *das Ulcus der Jugendlichen ist außerordentlich* unheilvoll und läßt keineswegs die sonst so gute Ausheilungs- und Wiederherstellungsfähigkeit des jugendlichen Organismus erkennen: *Schon in frühesten Alter kommt es zu den schwersten anatomischen Veränderungen amBulbus mit schwerster Funktionsbehinderung, Veränderungen, wie man sie sonst bei Erwachsenen nur nach jahrelanger Dauer des Ulcusleidens zu sehen bekommt.*

Gerade das drückt sich wieder besonders in der 1. Gruppe aus, bei der wir offenbar doch eine besonders starke hereditäre Belastung annehmen müssen. Von diesen 17 Fällen haben nicht weniger als 11 = 64,7% schwerste anatomische Veränderungen wie große Nischen, völlige Bulbusdeformation und Stenosenbildung, Verkürzung der Pars sup. mit Einbeziehung der Gallenwege. Bei Gruppe 2 ist dieser Prozentsatz nicht ganz so hoch: 4 = 50%.

Ganz das gleiche drückt auch die Operationsstatistik aus: *von den 17 Patienten der 1. Gruppe mußten 5 = 29,4% operiert werden, von den 8 der 2. Gruppe 2 = 25%.*

Da wir die Operation wirklich als das allerletzte Mittel in der Behandlung des Ulcus anzusehen gewohnt sind und nur bei den schwersten anatomischen Veränderungen vornehmen lassen oder einer Beschwerdeintensität, die nie mehr für längere Zeit zum Sistieren zu bringen ist, so zeigt diese Statitsik auch wieder, wie bösartig dieses Ulcus der Jugendlichen ist. Das zeigte sich auch bei der Operation. In einem großen Teil der Fälle, nämlich bei 3 waren die Veränderungen so hochgradig, daß wir die Methode der Wahl, die Resektion nicht mehr anwenden lassen konnten wegen der Einbeziehung der Gallenwege oder des Pankreas und man sich mit einer Gastroenterostomie begnügen mußte. Vergleichsweise sei bemerkt, daß wir unter unserem sonstigen Ulcusmaterial etwa 15% operieren lassen, bei den Erwachsenen die Indikation andererseits aber nicht so streng stellten wie gerade bei den Jugendlichen. Es ist klar, daß man bei einer so hochgradigen hereditären Belastung auch mit der Operation keine Dauerheilung erzielen wird: die Neigung zum Ulcus jejuni pepticum ist zu groß. In der Tat hatten von den 5 Operierten der 1. Gruppe sehr bald innerhalb eines Jahres einer röntgenologisch und klinisch höchstwahrscheinlich ein Ulcus jejuni pepticum außer einem sicheren Ulcusrezidiv, ein zweiter hatte schon wenige Wochen nach der Resektion wieder Säurewerte bis fr. HCl 50 und klagte wieder über Beschwerden, die durchaus ein Ulcus jejuni pepticum vermuten ließen. Über das Schicksal der anderen wissen wir nichts, wir

zweifeln nicht daran, daß auch sie mehr oder weniger sichere Anwärter auf ein Ulcus jejuni pepticum oder ein Ulcusrezidiv sind.

Gerade diese Operationsstatistik gibt ein erschütterndes Bild von dem durch Heredität bestimmten Fatum der Jugendlichen.

Wir haben hier also die Tatsache vor uns, daß eine Krankheit, das Magen- bzw. Zwölffingerdarmgeschwür, bei dem Vorhandensein einer hereditären Belastung *früher* und *schwerer* aufzutreten pflegt. Das ist ganz das gleiche wie bei dem Carcinom, von dem diese Tatsache ja schon längst bekannt ist (man vergleiche z. B. den Stammbaum einer Carcinomfamilie bei *Bauer*, bei der die 3. Generation bereits mit 25 und 27 Jahren an Magenkrebs stirbt). Ähnliches ist von *Naunyn*[1] für den Diabetes mellitus behauptet worden. *Bauer* erklärt diese Erscheinung bei den Tumoren ebenso wie die abnehmende Fruchtbarkeit mit der fortschreitenden Degeneration.

Es fragt sich aber doch, ob hinter dieser Erscheinung nicht überhaupt ein allgemeines erbbiologisches Gesetz steht.

Zusammenhang: Das Magen-Zwölffingerdarmgeschwür bei Jugendlichen weist Besonderheiten auf. In einem wesentlich höheren Prozentsatz als bei Erwachsenen läßt sich eine hereditäre Belastung nachweisen. Die Ulcuskrankheit der Jugendlichen ist bösartiger (bösartig nicht im Sinne maligner Degeneration); sie führt frühzeitig zu schweren anatomischen Veränderungen und Funktionsbehinderungen des erkrankten Organes.

---

[1] *Naunyn*, Der Diabetes mellitus. Wien 1906.

(Aus der II. Medizinischen Klinik der Charité Berlin.)

Über Chronaxie-Befunde bei Tabes dorsalis.

Von
Prof. Dr. **Ernst Blumenfeldt** und Dr. **Hanns Köhler.**

Nachdem schon im Jahre 1871 *Charcot*[1] auf das häufige Vorkommen von Muskelatrophien bei der Tabes dorsalis hingewiesen hatte (atrophische Tabes), hat in den letzten Jahren das Problem der Muskelveränderungen bei der Tabes dorsalis von neuem an Interesse gewonnen. Die Gründe dafür sind verschiedener Natur. Zunächst ist bei der verfeinerten klinischen Diagnostik, speziell auch der serologischen Methodik, die Diagnose der ,,metaluetischen" Erkrankungen besser als früher in der Klinik zu sichern. Außerdem sind wir durch die verfeinerte histologische Untersuchungstechnik, vor allem durch die Nisslsche Färbemethode, in der Lage, schon frühzeitig den Beginn der degenerativen Veränderungen im Z.N.S. zu erkennen. Was speziell die tabischen *Muskelatrophien* betrifft, glaubt man zu der Annahme berechtigt zu sein, daß nicht nur degenerativ entzündliche Veränderungen im peripheren motorischen Neuron der Erkrankung zugrunde liegen, sondern daß wohl hauptsächlich degenerative Prozesse im Gebiet der Vorderhörner der Medulla spinalis ohne entzündliche Begleiterscheinungen mit verantwortlich zu machen sind, daß also auch der *motorische* Anteil des Rückenmarks befallen ist. Es ist aber — wie *Pette*[2], *Kino* und *Strauß*[3] u. a. mit Recht betonen — die Frage immer noch nicht endgültig gelöst, ob die Vorderhornerkrankungen bei Tabes der Metalues zuzuschreiben sind oder nicht. In diesem Zusammenhang erscheint uns auch der kürzlich von *Kino* und *Strauß*[4] berichtete Fall erwähnenswert, bei dem die Atrophien der oberen Extremitäten anscheinend das erste Symptom der Tabes waren.

Wir haben nun das Problem der Atrophien bei der Tabes dorsalis auf anderem Wege zu klären versucht. In der Hauptsache interessierte

---

[1] *Charcot*, Soc. biol. **4**, 22. 1871.
[2] *Pette*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **76**, 275. 1922.
[3] *Kino* und *Strauß*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **89**, 211. 1926.
[4] *Kino* und *Strauß*, l. c., S. 221.

uns dabei die grundsätzlich wichtige Frage, ob man bei der Tabes, und ganz besonders im Anfang der Erkrankung, wo bei fehlenden Sehnenreflexen noch keine Muskelatrophien sicher nachzuweisen sind, aus dem elektrischen Verhalten schon Anhaltspunkte für eine gestörte motorische Muskelfunktion gewinnen kann.

Die Untersuchung mit galvanischen oder faradischen Strömen hat bekanntlich bei der Lösung dieses Problems im wesentlichen versagt, da man hierbei mit manchen Fehlerquellen zu rechnen hat; insbesondere sind gerade die geringen Abweichungen von der Norm wegen der großen Breite der „Mittelwerte" damit nicht zu erfassen. Aus diesen Gründen haben wir für unsere Untersuchungen eine exaktere elektrische Prüfungsmethode, *die Chronaxie* (*Lapicque*[1]) gewählt.

Das Prinzip dieser Methode beruht darauf, daß man zunächst die Minimalzuckung für den konstanten galvanischen Strom bestimmt (Rheobase) und dann mit der verdoppelten Rheobase einen zeitlich genau begrenzten elektrischen Reiz auf den Muskel bzw. Nerven einwirken läßt, wobei man den Vorteil hat, die elektrische Ansprechbarkeit des untersuchten Objektes auf diesen Zeitreiz zahlenmäßig genau (in $\sigma = {}^1/_{1000}$ Sek.) ausdrücken zu können. Ein weiterer Vorzug solcher Zeitreizmessungen liegt darin, daß man von den Schwankungen des Körperwiderstandes, der, wie wir wissen, bei der benötigten Stromstärke eine wesentliche Rolle spielt, praktisch unabhängig wird. Man ist so in der Lage, die gefundenen Werte auch bei verschiedenen Menschen wirklich miteinander vergleichen zu können. Da die Chronaxie als die einfachste und am leichtesten ausführbare Zeitreizmethode anzusehen ist, diente sie uns als Maßstab für die Beurteilung der Erregungsveränderungen. Hinsichtlich der Apparatur (Pendelzeitreizmeßapparat), Technik, Versuchsanordnung usw. sei auf frühere Arbeiten verwiesen.

Über *Chronaxie*befunde bei der Tabes dorsalis ist, soweit wir aus der Literatur feststellen konnten, bisher wenig bekannt. *Bourguignon*[2] der bekanntlich große Reihenuntersuchungen am normalen und pathologisch veränderten Nerv-Muskelsystem mit der Chronaxiemethode durchgeführt hat, gibt nur an, daß er bei den lanzinierenden Schmerzattacken in den Beinen eine deutliche Abnahme der Chronaxie im M. gastrocnemius (bis auf $^1/_4$—$^1/_2$ des Normalwertes) feststellen konnte. Im anfallsfreien Stadium war die Chronaxie im gleichen Muskel dagegen völlig normal. *Bourguignon* bezeichnet diese Chronaxieabnahme mit „Reperkussion" = reflektorische Wirkung, dessen Ursache wahrscheinlich in Veränderungen im sensiblen peripheren Neuron zu suchen ist.

---

[1] L'excitabilité en fonction du temps. Paris 1926.

[2] *Bourguignon*, La Chronaxie chez l'homme. Paris 1923. *Bourguignon*, l. c. S. 321.

Da eins der markantesten, oft im Beginn der Erkrankung schon nachweisbaren Symptome bei der Tabes dorsalis bekanntlich die gestörte Geh- und Stehfunktion ist, welche schließlich zu einer ausgesprochenen Atrophie der Unterschenkelmuskulatur führen kann (besonders im M. gastrocnemius und M. peroneus long.), haben wir unsere Untersuchungen an den Muskeln des Unterschenkels (Gastrocnemius, Tib. ant., Peron. long., Extensor digit. com.) durchgeführt, und zwar unter den folgenden Gesichtspunkten: zunächst kam es uns darauf an, festzustellen, ob in den genannten Muskeln irgendwelche Abweichungen in der Chronaxie überhaupt nachzuweisen sind, d. h. ob die Chronaxiewerte gegenüber der Norm erhöht bzw. erniedrigt waren. Eine Erniedrigung der Chronaxie ist, wie *Bourguignon* hervorhebt, das erste Symptom einer beginnenden Funktionsstörung im befallenen Muskel, wie z. B. im Beginn einer Facialislähmung (*Bourguignon*, *Blumenfeldt*[1]). Die Verlängerung der Chronaxie entspricht dagegen im allgemeinen einer verlangsamten, trägen Kontraktion (in ihrem höchsten Grade direkt der E.A.R.) und ist also als ein Zeichen einer vorgeschrittenen Störung anzusehen. Des weiteren schien uns die Feststellung von Bedeutung, ob in dem Verhältnis von Agonisten zu Antagonisten Abweichungen von der Norm hinsichtlich der Chronaxie nachweisbar waren. Die Muskeln, die den Fuß von hinten nach vorn bewegen, haben nämlich normalerweise eine kleinere Chronaxie als die Muskeln, welche den Fuß von vorn nach hinten bewegen.

Die erste Gruppe besteht in der Hauptsache aus den Muskeln Tib. ant., Peron. long. und Extensor digit. comm.; die zweite Gruppe wird vom M. quadriceps surae gebildet, als dessen Hauptvertreter der M. gastrocnemius anzusehen ist. Der M. quadriceps ist für die Beantwortung unserer Frage auch deswegen von besonderer Wichtigkeit, weil er im wesentlichen die aufrechte Körperhaltung ermöglicht; ferner läuft über ihn der motorische Anteil des Achillessehnenreflexbogens, der ja gerade bei der Tabes schon frühzeitig gestört ist.

Die normale Chronaxie beträgt bei M. tib. ant., Peron. long. und Extensor digit. comm. 0,24—0,36 σ, beim Gastrocnemius 0,44—0,72 σ (*Bourguignon*).

Unsere Untersuchungen, die meist wiederholt und an verschiedenen Tagen ausgeführt wurden, betrafen 15 Patienten im Alter von 35 bis 64 Jahren mit klinisch und serologisch gesicherter Tabes dorsalis, die wir, entsprechend der Schwere der klinischen Erscheinungen, aus praktischen Gründen in drei Gruppen eingeteilt haben.

Bei der 1. Gruppe bestanden Pupillenveränderungen, Sensibilitätsstörungen, fehlende Achilles- und Patellarsehnenreflexe und eben angedeutete Ataxie.

[1] Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 3.

Tabelle 1.

	Patient	M. tib. ant. normale Chronaxie (0,24—0,36 σ)	Peron. long. normale Chronaxie (0,24—0,36 σ)	Ext. dig. comm. norm. Chron. (0,24—0,36 σ)	M. gastrocnemius normale Chronaxie (0,44—0,72) lat.	med.	Bemerkunger
I. Gruppe	1. Rei. 35 jähr.	0,24—0,34	0,21	0,29	0,39—0,44	—	Eben angede Ataxie. Arefl
	2. Schu. 36 jähr.	0,29	0,22	0,38	0,22		Unsicherheit Gehen im Du
	3. Schn. 39 jähr.	0,20—0,24	0,28—0,36	0,38—0,42	0,18—0,27 bis 0,32	0,18—0,23	Leichte Ata
	4. Fi. 58 jähr.	0,23	0,25	0,29	0,17—0,22	0,14—0,22	Unsicherheit Gehen; gestei Reflexe, Pup starre
	5. Sie. 64 jähr.	0,29—0,31	0,26	—	0,41	—	
	6. Wen. 51 jähr.	0,25—0,27	r. 0,27 l. 0,44	r. 0,22 l. 0,55	0,44—0,49	0,39—0,53 bis 0,68	Atrophie i. l. P long. und Ext comm.
	7. He. 53 jähr.	0,20—0,31	0,21—0,31 bis 0,34	0,27—0,43	r. lat. 0,60—0,74	0,50	Links u. rechts perforant du
	8. Zick. 40 jähr.	0,26	0,21—0,28	—	0,20—0,22	0,15	Deutliche At
II. Gruppe	9. Fra. 47 jähr.	0,31—0,33	0,33	0,41	0,42—0,62 bis 0,70	0,29—0,31 bis 0,36	Spontankontr nen und fibr Zuckunge
	10. Fett. 42 jähr.	0,34	0,34	0,32	r. lat. 0,95—1,24 l. lat. 0,44		Fibrilläre Zuc im recht. G cnemius
	11. Br. 50 jähr.	0,22—0,28	0,27—0,28	—	0,34—0,62 bis 1,2	0,24—0,28	Stampfer. Spo kontraktior
	12. Da. 49 jähr.	l. 0,6—1,2 r. 0,34	l. 0,75 r. 0,56	—	—	—	Schwere Atax sonders lin
	13. Schü. 59 jähr.	siehe Tabelle 1 a					
III. Gruppe	14. Kau. 50 jähr.	0,21—0,27	r. 0,21 l. 0,34—0,44	r. 0,47 l. 0,37	0,18—0,25	2,2—2,4	Statisch g Atrophien sp medial. Gas
	15. Scho. 42 jähr.	r. 2,34—4,1 l. 10,2—18,0	r. 5,0—5,5 l. 10,2—10,9	r. 0,72 l. 1,2	0,13—0,20		Schwere Atro Tib./Peroneus

Bei der 2. Gruppe bestanden die gleichen Symptome, besonders aber waren die Ataxie- und Sensibilitätsstörungen stärker ausgeprägt; außerdem waren fibrilläre Zuckungen und Neigungen zu Spontankontraktionen in den Muskeln deutlich erkennbar. Die meisten Patienten bedienten sich wegen der Unsicherheit beim Gehen und Stehen eines Stockes oder mußten geführt werden.

Die 3. Gruppe umfaßte völlig bettlägerige, marantische Patienten, die neben Blasen- und Mastdarmstörungen als hervorstechendste Symptome schwerste Ataxie, deutliche Atrophie der Muskulatur (besonders im Unterschenkelgebiet) und typische Anfälle von gastrischen Krisen zeigten.

Die von uns erhobenen Chronaxiebefunde sind, nach der Schwere der Erkrankung geordnet, in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1a. *Patient Schü.*

Datum	M. tib. ant.	M. peron. long.	M. ext. dig. comm.	M. gastrocnem.		Bemerkungen
				lat.	med.	
14. I.	r. 1,56 l. 0,46	0,34 σ 0,42 σ	0,6 σ 0,37 σ	0,37 σ 0,30 σ	0,42 σ	Lanzinierende Schmerzen, dauernderWechsel im Kontraktionszustand der Muskeln und fibrilläre Zuckungen.
19. I.	2,1—3,5 σ	0,80 σ 1,5 σ 2,4 σ	0,33 σ	0,38 σ		
31. I.	r. 0,4—0,95 σ l. 0,5—3,2 σ	0,47—0,95 σ 0,27—0,34 σ	0,65 σ	—		
9. II.	0,45—0,40 σ	0,29 σ	?	0,29 σ		
18. II.	1,0—1,15 σ	0,6—0,68	—	0,35—0,48 σ	0,48 σ	
17.III.	r. 1,4 σ l. 0,42 σ	r. 1,1 σ l. 0,2 σ	r. 1,2 σ l. 0,4 σ	r. 0,2—0,3 σ l. 0,25 σ	6,0 σ 14,0 σ	Deutliche Atrophie in med. Gastrocn.

Wie aus der tabellarischen Zusammenstellung (Tabelle 1) ersichtlich ist, fanden wir bei Fall 1—8 mit leichter Ataxie, Unsicherheit beim Gehen im Dunkeln und aufgehobenen Sehnenreflexen — abgesehen von Fall Fi. mit Pupillenstarre und gesteigerten Reflexen — für den M. tib. ant. Chronaxiewerte zwischen 0,20—0,34 σ, also Zahlen, die im Bereich der Norm liegen. Dieselben normalen Werte erhielten wir für den Peron. long. (0,21—0,36 σ); nur bei Patient S. war die Chronaxie des linken M. peron. long. leicht erhöht (0,44 σ). Beim M. extens. digit. comm. waren die Schwankungen der Chronaxiewerte etwas stärker, sie überschritten auch mehrfach um ein geringes den Normalwert. Patient S. hatte auch hier wieder den größten Wert (0,55 σ), was wahrscheinlich ebenso wie beim M. peron. long. sin. durch die vorhandene

leichte Atrophie seiner Muskeln zu erklären ist. Beim M. gastrocnemiu
dem Antagonisten der genannten Muskelgruppe, fanden wir einige Ma
sehr niedrige Werte, z. B. beim Patienten Fi. nur 0,14 σ; in ander
Fällen dagegen war die Chronaxie unverändert und schwankte zwisch
den Normalzahlen (0,44—0,74 σ).

Bei der 2. Gruppe, wo — wie schon erwähnt — die ataktisch
Störungen ausgesprochener waren und außerdem fibrilläre Zuckung
sowie spontane Muskelkontraktionen geringen Grades in der Reg
zu beobachten waren, war in den Fällen 9—11 die Chronaxie d
M. tib. ant., peron. long. und ant. dig. comm. normal. Eine Ausnahm
bildete Patient Da (Fall 12), bei dem wir im M. peron. long. u
tibial. ant. der linken Seite eine merkliche Chronaxieerhöhung entspr
chend dem stärkeren Befallensein der linken Unterschenkelmuskulat
feststellen konnten. Die Werte des M. gastrocnemius waren auch hi
praktisch unverändert, abgesehen von Patient Fet., bei dem die Chron
xie am rechten M. gastrocnemius, der ausgesprochene fibrilläre Zuckung
zeigte, merklich erhöht waren.

Sehr bemerkenswerte und aus dem Rahmen des bisherigen herau
fallende Resultate ergaben die Untersuchungen beim Patient Sch
(Fall 13), die an 6 verschiedenen Tagen meist mehrmalig vorgenomm
wurden (s. bes. Tabelle). Die Werte schwankten hier bei den einzeln
Prüfungen für den M. tib. ant. zwischen 0,27—3,56 σ und für den M. pero
long. zwischen 0,2—2,45 σ. Beim M. ext. digit. comm. waren die Diff
renzen an den einzelnen Tagen nicht ganz so groß (0,33—0,66—1,2
Wir hatten den Eindruck, daß die genannten Unterschiede, vor alle
am M. tib. ant. und M. peron. long. von dem jeweiligen Zustand der Mu
kulatur abhängig waren, und zwar in dem Sinne, daß die Chronax
während der Erschlaffung des Muskels kleiner war und während sein
Kontraktion größer wurde. Infolge dieser wechselnden Kontraktion
zustände gestalteten sich die Untersuchungen oft recht schwierig; de
nicht selten wurde schon durch einen einzigen Reiz eine längerdauern
Muskelkontraktion als Zeichen seiner Übererregbarkeit ausgelöst. A
M. gastrocnemius stellten wir im Verlauf unserer Untersuchungsrei
im lateralen Muskelkopf konstant Unterwerte fest (0,29—0,385); bei d
letzten Kontrolle am 17. III. 1928 betrug die Chronaxie nur noch d
Hälfte des Normalwertes.

Für den medialen Kopf fanden wir dagegen zunächst nur leic
erniedrigte Werte (Untersuchung 1—5). Bei der Nachuntersuchu
am 17. III. 1928 war eine ausgesprochene Chronaxieerhöhung nac
weisbar (6,0 σ rechts und 14,0 σ links), entsprechend der deutlich e
kennbaren fortschreitenden Atrophie dieser Muskelpartien.

Bei dem Patient Scho., bei dem ebenso wie bei Patient Kau. die Tab
schon weit fortgeschritten war — weitere Patienten dieses Stadiums sta

len uns leider trotz entsprechender Bemühungen zur Zeit nicht zur Verfügung —, war klinisch die Atrophie im M. tib. ant. und Peron. long. sehr ausgeprägt. Die elektrische Untersuchung ergab dementsprechend eine deutliche Erhöhung der Chronaxie, und zwar parallel der stärkeren linksseitigen Atrophie, links mehr als rechts. Bei dem Patient Kau. wurden — wie die Tabelle zeigt — in diesem Muskelgebiet normale Werte gefunden; dagegen war im atrophischen medialen Gastrocnemiuskopf eine deutliche Chronaxiezunahme nachweisbar. Andererseits ergaben sich bei Patient Scho. am M. gastrocnemius unternormale Werte.

Aus unseren Befunden lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Abgesehen vom *Endstadium* der Tabes, in dem vielleicht auch eine spezifische Myelitis des Lumbalmarks für das Zustandekommen der bestehenden Atrophien der Unterschenkelmuskulatur mit verantwortlich zu machen ist, z. B. bei Patient Kau., kann eine gröbere pathologische Veränderung in den Muskeln, die die Vorwärtsbeugung des Fußes bewirken —, *Tib. ant.*, *Peron. long.* und *Extensor digit. comm.* — als Folgezustand einer Erkrankung des motorischen Neurons nicht als bewiesen gelten.

Zunächst zeigten die Fälle im *Beginn* der Erkrankung, wo eine leichte Ataxie und Gehstörungen geringen Grades schon klinisch nachweisbar waren, in ihrem elektrischen Verhalten nur so geringe Abweichungen von der Norm, daß man hiernach eine gestörte motorische Funktion nicht annehmen kann.

Bei den fortgeschritteneren Fällen könnte man vielleicht schon eher daran denken, daß hier Veränderungen in den Muskeln vorliegen, da die Chronaxie — wie schon erwähnt — (siehe die Befunde bei Patient Schü. und Fra.) sich in einigen Fällen dauernd änderte, anscheinend abhängig von dem jeweiligen Kontraktionszustand des Muskels. Auf Grund der Tatsache aber, daß es möglich war, während der Erschlaffung der Muskel mehrfach ganz normale Werte zu erhalten, glauben wir zu der Annahme berechtigt zu sein, daß die elektrische Ansprechbarkeit dieser Muskel auch in diesem Stadium nicht grundlegend gestört ist. Die Verhältnisse, die diesen wechselnden Chronaxien der genannten Muskeln zugrunde liegen, lassen sich zur Zeit noch nicht genügend übersehen. Man könnte u. a. daran denken, daß hier rein technische Momente eine Rolle spielen, z. B. an eine Verschiebung der Reizelektrode vom Reizpunkt infolge der plötzlich einsetzenden Spontankontraktionen während des Versuches. Hierfür würde sprechen, daß die Werte für die Rheobase, d. h. für den konstanten Strom, sich ebenfalls dauernd veränderten. Vielleicht kommen aber auch wechselnde chemisch-physikalische Vorgänge im Muskel selbst in Betracht. Bemerkenswert erscheint es uns jedenfalls in diesem Zusammenhang, daß in dem Moment, wo die Patienten über starke lanzinierende Schmerzen in den Beinen klagten, deutliche Spontankontraktionen zu erkennen waren. Die bei der Tabes bekanntlich im

allgemeinen hypotonischen Muskeln wurden auffallend rigide und ve harrten längere Zeit in diesem Zustand.

In einer anderen Hinsicht scheinen uns unsere Resultate dagege von besonderer Bedeutung zu sein. Im *M. gastrocnemius* war mehrfac schon bei der ersten Gruppe eine merkliche Chronaxieabnahme festz stellen, wodurch die normalen Chronaxieunterschiede zwischen M. gastr cnemius einerseits und seinen Antagonisten anderseits praktisch aufg hoben waren. Dieser Befund, der auch bei kritischster Beurteilung unt Berücksichtigung möglicher Fehlerquellen, wie Anwendung sehr hoh Spannungen von ca. 200 Volt, die evtl. doch eine Veränderung des Gesam widerstandes zur Folge haben können, bei unseren Erwägungen nic unbeachtet bleiben kann, würde also auf eine Störung des Gleichgewich von Agonisten und Antagonisten hinweisen. Im Sinne unserer Au fassung scheinen uns auch die Befunde von *Herzog* zu sprechen, die m einer ganz anderen Methode gewonnen sind. *Herzog*[1] hat nämlich fes gestellt, daß die Bewegungskurven der Fingermuskulatur bei Tabike mit ausgeprägter Ataxie in der Weise gegenüber der Norm verände sind, daß die normale Kurve nicht nur in einer Richtung unregelmäß geworden ist, sondern auch von kürzeren oder längeren Bewegunge in der entgegengesetzten Richtung unterbrochen wird. Hiernach würde sich also außer den Agonisten auch die Antagonisten zeitweilig mi kontrahieren. Dies würde für eine Gleichgewichtsstörung beider Muske gruppen sprechen, deren Ursache in einer Erkrankung der Bahnen z suchen ist, die die Kontraktion der Agonisten und Antagonisten z regeln haben.

Zusammenfassung.

Die Beantwortung der Frage, ob im Verlauf der Tabes — abgeseh von den wohl eindeutigen Befunden bei den Patienten mit schweren Atr phien — irgendwelche sicheren Veränderungen in der Unterschenk muskulatur nachweisbar sind, kommen wir, was die „*Tib. ant.*, *Pero long.*, *Extensor digit.-Gruppe*“ betrifft, zu einem *negativen* Resultat. D Chronaxiewerte waren in der genannten Muskelgruppe sowohl bei d leichten wie bei den weiter fortgeschritteneren Fällen während der E schlaffung der Muskeln vollständig normal. Die bei der 2. Grup gefundenen veränderten Chronaxiewerte hängen aller Wahrscheinlic keit nach mit den wechselnden Kontraktionszuständen während d lanzinierenden Schmerzattacken zusammen. Eine ausreichende Erkl rung dafür, ob es sich hierbei um chemisch-physikalische Vorgän im Muskel selbst handelt, oder ob die Veränderungen der Werte technischen Versuchsfehlern zu suchen sind, können wir nach unser bisherigen Beobachtungen noch nicht geben.

---

[1] Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **39**, 228. 1910.

Im *M. gastrocnemius* hingegen, dem vor allem die Funktion der aufrechten Körperhaltung zufällt, und der als Antagonist der oben genannten Muskelgruppe anzusprechen ist, scheint uns die oft deutliche Chronaxieabnahme selbst bei kritischster Würdigung möglicher Einwände schon im Anfang der Tabes für eine Störung in diesem Muskel zu sprechen, vielleicht als Frühsymptom der im weiteren Verlauf der Erkrankung deutlichen Atrophie (vgl. auch die oben angeführten Nachuntersuchungsbefunde bei Pat. Schü. am 17. III. 1928). Es ist also das Gleichgewicht von Agonisten und Antagonisten gestört. Aus dieser Feststellung glauben wir zu dem Schluß berechtigt zu sein, *daß die Ataxie der Tabes nicht auf eine gestörte motorische Funktion der in Betracht kommenden Muskeln zurückzuführen ist*, sondern, wie es u. a. auch *Herzog* auf Grund seiner Untersuchungen annimmt, *im wesentlichen auf einer Störung des Gleichgewichts zwischen Agonisten und Antagonisten beruht.*

(Aus der II. Med. Univ.-Klinik der Charité, Berlin.)

Das Verhältnis von Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung zur Ventilation bei harter Muskelarbeit.

Von

Priv.-Doz. Dr. med. **Herbert Herxheimer** und Dr. med. **Richard Kost**

Mit 4 Textabbildungen

Durch die Arbeiten von *A. V. Hill*[1] und seinen Mitarbeitern sind di Veränderungen, die bei harter Muskelarbeit im Sauerstoff-Kohlensäur wechsel des Körpers auftreten, unserem Verständnis erheblich nähe gebracht worden. Schon früher war, z. B. durch die Untersuchungen vo *A. Loewy*[2] bekannt, daß die Änderungen im Gasstoffwechsel bei Arbe mit ihrer Beendigung noch nicht abgeschlossen sind, sondern geraum Zeit bis zu ihrem Übergang zum Ruhestoffwechsel benötigen. *Hill* ha nun an einer Reihe von Beispielen zu zeigen vermocht, daß bei kur dauernder sehr schwerer Arbeit die Steigerung der Umsetzungen lang Zeit nach der Arbeit — bis 90 Minuten — anhält, daß also bei ein Arbeitsdauer von 1—2 Minuten ein großer, ja, der allergrößte Teil des fi die Arbeit verbrauchten Sauerstoffs in dieser Nachperiode aufgenomme wird. Dies rührt daher, daß die Menge Sauerstoff, die zu einer sehr hart kurz dauernden Arbeit gebraucht wird, ungewöhnlich hohe Werte e reicht. Solche Mengen können in der kurzen Spanne der Arbeitsdau nicht vom Körper aufgenommen werden, sondern benötigen zu ihr Aufnahme Zeit. So kommt es, daß der Körper bei solcher Arbeit alsba in ein starkes Sauerstoffdefizit gerät, das der Arbeit schließlich ein Zi setzt.

In etwas anderer Weise verhält sich die CO_2-Ausscheidung. B dieser Arbeitsart entstehen infolge der gleichzeitigen und starken B teiligung großer Muskelgruppen relativ große Mengen Milchsäure, d nicht an Ort und Stelle im Muskel neutralisiert werden können, sonde ins Blut übertreten. Das Eindringen dieser starken Säure ins Blut set die Puffersubstanzen in Tätigkeit. So werden aus den vorhandenen Bica bonaten in wenigen Sekunden große Mengen von CO_2 freigemacht, c

durch die Lungen ausgeschieden werden müssen. Da diese Ausscheidung aber eine gewisse Zeit beansprucht, kommt es zu einer Anstauung der überschüssigen CO_2 im Blut. In dieser Periode besteht eine starke Dyspnöe, die so lange anhält, bis die freigewordene CO_2 völlig abgelüftet ist. Im Laufe der Erholung wird später die Milchsäure wieder aus dem Blut entfernt. Hierdurch werden wieder Pufferelemente zur Bildung von Bicarbonaten frei, und es wird nunmehr CO_2 retiniert, so daß weniger ausgeschieden wird, als den Verbrennungen im Körper, deren Größe aus der Sauerstoffaufnahme ungefähr geschätzt werden kann, entspricht.

Von dem Komplex dieser Vorgänge soll uns hier zunächst nur das Verhalten der Ventilation interessieren. Es läßt sich nirgends so gut studieren wie gerade bei und nach kurz dauernder schwerer Arbeit. Denn der Anstieg der Ventilation ist hier ein besonders hoher, und im Abfall nach der Beendigung der Arbeit wechseln die einzelnen Phasen in typischer Weise, während bei länger dauernder Arbeit naturgemäß eine geringere Intensität gewählt werden muß. Dann aber sind die eintretenden Veränderungen weniger groß.

Als Versuchsarbeit wählten wir Treppenlaufen. Es mußte eine 18 m hohe Treppe unter Überspringen von je einer Stufe in gleichmäßigem Tempo nach dem Takt eines Metronoms in 30 Sekunden erstiegen werden, eine Leistung, die für einen gesunden jüngeren Mann zwar nicht eben erschöpfend, aber doch recht anstrengend ist. Sowohl die Höhe der zu ersteigenden Treppe wie das Tempo konnte variiert werden. Die Vp., mit der vorher unter Grundumsatzbedingungen ein Ruheversuch angestellt worden war, begab sich in gemächlichem Tempo zum Fuße der Treppe, wo sie einige Minuten wartete, das Mundstück zum Douglassack im Munde. Dann wurde die Verbindung zum Sack hergestellt, und im gleichen Augenblick begann der Lauf. Am oberen Ende der Treppe angekommen, ging die Vp. zu dem wenige Schritte entfernten Versuchszimmer und legte sich dort, während ihr der Sack abgenommen wurde und sie das Mundstück noch im Munde hielt, auf ein Sofa. Auf ein Kommando, das meist 2 Minuten nach Beginn der Arbeit gegeben wurde, hielt sie den Atem einen Augenblick an und wechselte das Mundstück mit dem des neben ihr befindlichen *Zuntz-Geppert*schen Apparates aus. Nun wurden fortlaufend, zunächst 2 und 3 Minuten, dann 5 Minuten lang Analysenproben entnommen, so daß kein einziger Abschnitt des Versuches bis zum Ende der Erholung unbeobachtet blieb. Die Methodik dieser Entnahmen ist im einzelnen an anderer Stelle[3] beschrieben.

Die Ergebnisse sind aus den beigegebenen Kurven zu ersehen. Abb. 1 zeigt einen Versuch, in dem zur Gewinnung von möglichst viel Kurvenpunkten in kürzeren Abständen Analysenproben entnommen wurden, nämlich in den ersten 3 Minuten jede Minute, dann für 2 und 2 mal für 3 Minuten, woran sich eine 4 Minuten-Periode schloß. Dann folgten wie

sonst 5 Minuten-Analysen. Man sieht, wie die Linie für die CO_2-Aus
scheidung völlig geradlinig verläuft, während dies beim Sauerstoffver
brauch nicht der Fall ist. Die Vp. K., an der dieser Versuch angestell
ist, ist ein hochtrainierter und vielseitiger Sportsmann. Die Arbeit be
trug hier 13 m (Treppenhöhe) in dem Normaltempo von 22 Sekunden

Abb. 2 zeigt die Kurven von 3 verschiedenen Vpn., die aus eine
großen Zahl von verschiedenen Vpn., die wir zu anderen Zwecken unter
suchten, völlig willkürlich herausgegriffen sind. Die Vp. Müller ist ei
ebenfalls sportlich gut trainierter jüngerer Mann; Noack ist ein 18jährige

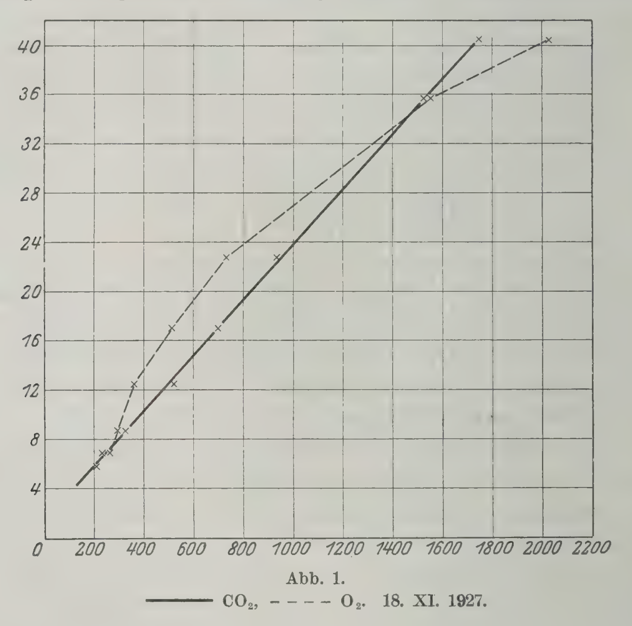


Abb. 1.
——— CO_2, - - - - O_2. 18. XI. 1927.

Schüler ohne besonderes Training. Beide liefen 18 m in dem Normaltemp
von 30 Sek., während die 3. Vp. K. die gleiche Treppenhöhe diesmal in der
Maximaltempo von 22 Sek. lief. Bei allen 3 Versuchen ist aber das gleich
Ergebnis festzustellen: Die CO_2-Ausscheidung fällt geradlinig, d. h. gena
in dem gleichen Verhältnis ab wie die Ventilation, während dies mit der
O_2-Verbrauch nicht der Fall ist.

Wir haben nun bei den gleichen Vp. die Arbeitsintensität und auc
die Arbeitsgröße variiert. Abb. 3 zeigt das erstere für die Vp. K., die di
18 m hohe Treppe zu diesem Zweck in 22, 30, 36 und 40 Sek. ersteige
mußte. Abb. 4 stellt Versuche dar, in denen die Vp. L., ein 21 Jahre alte
mittelmäßig trainierter gesunder Mann, Höhen von 4,75 m, 9,50 m, 13 m
und 18 m im Normaltempo zu ersteigen hatte. Beide Versuchsreihe
zeigen völlig eindeutig das gleiche wie die oben wiedergegebenen Kurven

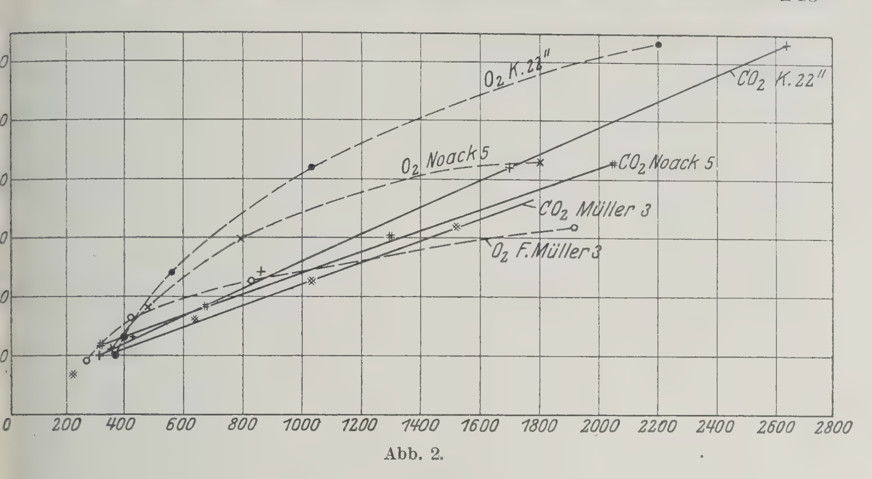


Abb. 2.

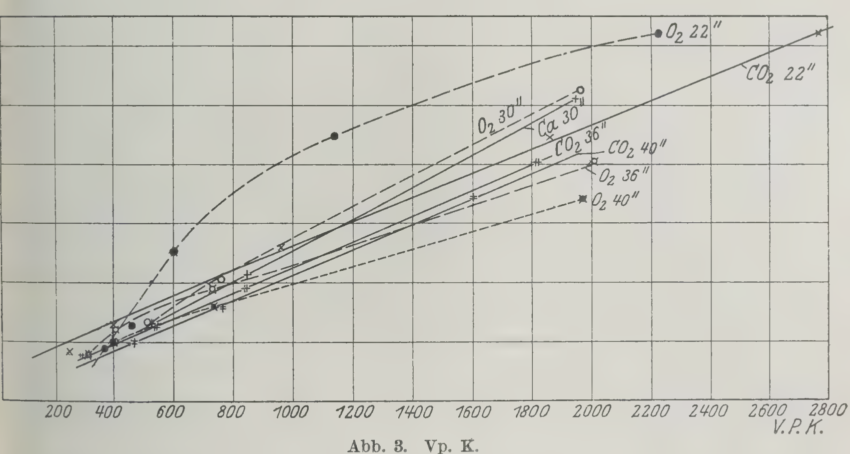


Abb. 3. Vp. K.

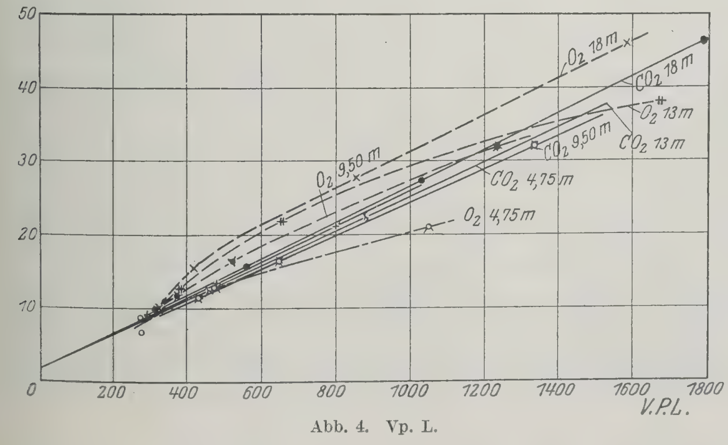


Abb. 4. Vp. L.

Grundsätzlich ist immer zu beobachten, daß in den ersten Stadien der Erholung, in denen der Abfall der Ventilation, der CO_2-Ausscheidung und der O_2-Aufnahme ein großer ist, d. h. etwa in den ersten 12 Min., die CO_2 ebenso rasch und in genau dem gleichen Maße abfällt wie die Ventilation, während der Wert für den O_2 langsamer sinkt. Er wird gewissermaßen von der Ventilation und der CO_2 überholt, was in der kurvenmäßigen Darstellung deshalb nicht deutlich wird, weil die Ausgangspunkte für CO_2 und O_2 oft zu sehr verschiedene sind. In den späteren Stadien der Erholung, wenn die Werte bereits in dichter Nähe der Ruhewerte liegen, ändern sich die Verhältnisse. Die Ventilation steht nunmehr weder zur CO_2 noch zum O_2 in einem Verhältnis. Alle 3 Funktionen können in diesem Stadium stark hin- und herschwanken, so daß hier nicht ohne weiteres ein gesetzmäßiges Verhalten erwartet werden kann. Es verdient aber, hervorgehoben zu werden, daß auch in den Arbeitsversuchen, die mit sehr viel größerer Arbeitsleistung ausgeführt wurden, und in denen es infolgedessen zu einer Retention von CO_2 in den späteren Stadien der Erholung kam, die Ventilation *nicht* unter den Ruhewert absank, obwohl dies bei der CO_2 der Fall ist. In diesen Stadien ist also keine Parallelität zwischen CO_2 und Ventilation mehr vorhanden.

In einigen Versuchen hat es den Anschein, als ob — wenigstens in den allerersten Minuten nach der Arbeit — auch der O_2 geradlinig absinke. Dies ist aber (s. Abb. 3) nur bei denjenigen Arbeitsleistungen der Fall, die an Intensität gering sind und bei denen die Erholung infolgedessen außerordentlich schnell vonstatten geht. Hier ist daher die Zahl der verwendbaren Kurvenpunkte zu gering.

Unser *Ergebnis* steht in scheinbarem Widerspruch zu einer ganzen Reihe anderer Autoren. *Bainbridge*[4] zitiert Arbeiten von *Boothby*[5], *Krogh* und *Lindhard*[6], *Means* und *Newburgh*[7], die nach seiner Darstellung der Ansicht sind, daß eine gerade Proportion zwischen der Ventilation und dem O_2-Verbrauch bestehe. Von späteren Autoren sind *Dirken*[8] und *Ven*[9] dergleichen Meinung. Es muß nun von vornherein auffallend erscheinen, daß diese Ansicht offenbar im Widerspruch steht zu der Auffassung der gleichen Autoren, z. B. von *Krogh* und *Lindhard*, wonach die Ventilation durch die C_H des Blutes reguliert werde, die ihrerseits wieder von der Menge der abgelüfteten CO_2 abhängig ist. Nun ist es seit langer Zeit bekannt, daß bei schwerer Arbeit und in der Erholung von schwerer Arbeit der R. Q. auf 1 und weit darüber ansteigen kann. Daraus ergibt sich bereits, daß zwischen O_2-Aufnahme und CO_2-Ausscheidung bei schwerer Arbeit keine Parallelität bestehen kann. Die Ventilation kann also, wenn überhaupt, nur einer von beiden Funktionen proportional verlaufen. Diese Funktion ist nach unseren Ergebnissen die CO_2-Ausscheidung, was in bester Übereinstimmung mit der allgemein anerkannten Auffassung von dem Einfluß der C_H bzw. der CO_2 auf die Regulation der Atmung steht

Wie kommt nun die andersartige Ansicht der erwähnten Autoren zustande? Hierfür kommen verschiedene Gründe in Frage. Bei *Boothby*, *Dirken* und *Ven* hat die angewandte Arbeit nur zu verhältnismäßig geringen Steigerungen des O_2-Verbrauchs geführt. Es hat sich demnach nicht um eine irgendwie anstrengende Arbeit gehandelt. Bei solcher Arbeit aber kommt es nicht zu den erwähnten starken Schwankungen des R. Q. Es besteht somit eine weitgehende Parallelität zwischen CO_2-Ausscheidung und O_2-Aufnahme, so daß die gleichfalls bestehende Parallelität zwischen O_2 und Ventilation nicht wundernehmen kann, die *wir* als eine indirekte auffassen. Bei *Ven* besteht außerdem die Möglichkeit, daß pathologische Veränderungen bei seinen Vp. eine Rolle gespielt haben. Denn die von ihm angegebenen Werte für den Grundumsatz sind ungewöhnlich hoch.

Die Arbeit von *Means* und *Newburgh*, die von *Bainbridge* nicht näher zitiert wird, ist uns leider nicht zugänglich gewesen. *Bainbridge* hat nun aus einer Tabelle von *Lindhard*, die er nicht wiedergibt, eine Kurve konstruiert, die einen völlig geradlinigen Verlauf des O_2-Verbrauches im Verhältnis zu der Ventilation zeigt. Nach einer schriftlichen Mitteilung, die ich der Freundlichkeit von Prof. *Lindhard* verdanke, handelt es sich hier um eine sehr gut trainierte Vp., bei der verschiedene Arbeitsintensitäten bei konstanten Bedingungen untersucht wurden, unter denen also der R.-Q. konstant war. Der geradlinige Verlauf der Kurve ist also nicht zu verwundern. Eine andere, von *Bainbridge* wiedergegebene Tabelle von *Lindhard*, die an einer weniger geübten Vp. gewonnen wurde, die zur Überventilation neigte, ergibt bei graphischer Darstellung *keinen* geradlinigen Verlauf, sondern eine Exponentialkurve. Unsere Auffassung steht demnach nur in teilweisem Widerspruch zu der von *Bainbridge:* eine Parallelität zwischen O_2-Verbrauch und Ventilation läßt sich zwar nachweisen, aber nur bei konstantem R.-Q.

Schließlich lassen sich *für* unsere Ansicht Arbeitskurven anderer Autoren anführen. So zeigt eine Abbildung von *Krogh* und *Lindhard*[10] (S. 132, Abb. 14) eine völlige Parallelität zwischen Ventilation und alveolarer CO_2-Spannung, während die Kurve der O_2-Aufnahme etwas anders verläuft. Die gleichen Verhältnisse zeigt eine Abbildung von *Ewig*[11] (S. 889, Abb. 2).

Wir wollen nun mit unseren Darlegungen nicht etwa der Ansicht Ausdruck geben, daß dem O_2-Verbrauch nicht der mindeste Einfluß auf die Ventilation zukomme. Ein solcher Einfluß ist auf indirekte Weise sehr wohl denkbar. Diese Möglichkeit ist auch bereits früher (z. B. von *Douglas* und *Haldane*[13], *Krogh* und *Lindhard*) ausführlich erörtert worden. Wir wollen nur sagen, daß die direkte Steuerung der Ventilation während und in den ersten Stadien nach anstrengender Muskelarbeit in gerader Proportion zur CO_2-Ausscheidung erfolgt. Daß diese eine Folge der stark

gestiegenen Alveolartension ist und damit indirekt von der Ausschüttung von Milchsäure ins Blut abhängt, ist bereits oben dargelegt worden.

Noch ein weiterer Punkt bedarf der Erwähnung. *Krogh* und *Lindhard*[10] erwähnen bereits die auffallende Beobachtung, daß die Ventilation schon im allerersten Beginn der Arbeit ansteigt, um dann — insbesondere bei Trainierten — wieder für kurze Zeit etwas abzufallen. Der erste Anstieg fällt also in eine Zeit, wo von chemischen Veränderungen im Blut als Folge der Muskelarbeit noch nicht die Rede sein kann. Auch wir haben beobachtet, daß die Ventilation bereits in der ersten Minute ihren höchsten Wert erreicht hatte. Es ist nun nicht anzunehmen, daß schon nach so kurzer Zeit wesentliche Mengen Milchsäure in den Gesamtkreislauf gelangt sind. Denn dieser Vorgang benötigt eine gewisse Zeit. Auch ist nach den Untersuchungen von *Barr* und *Himwich*[12], die eine ein wenig geringere Arbeitsintensität anwandten, das Auftreten der Milchsäure im Blut erst in der 2. Arbeitsminute zu erwarten. Trotzdem nahm bei diesen Autoren ebenso wie bei *Krogh* und *Lindhard* die arterielle CO_2-Spannung schon vorher deutlich zu.

Dieses initiale Ansteigen von CO_2-Spannung bzw. Ausscheidung und Ventilation wird bereits von *Krogh* und *Lindhard* auf zentrale Vorgänge zurückgeführt. Sie glauben[6, 10], daß durch Einwirkungen vom Großhirn her oder reflektorisch die Empfindlichkeit des Atemzentrums gegen CO_2 bzw. gegen Änderungen der C_H gesteigert werde. Wir möchten diese Überlegungen noch etwas weiter führen. Auch wir haben nämlich gesehen, daß bei Trainierten die anfängliche Steigerung der CO_2-Ausscheidung größer war als bei Untrainierten. Wir konnten sogar im Laufe unserer Versuche an der gleichen Vp. beobachten, wie mit fortschreitender Übung der Anteil der in den ersten 2 Minuten ausgeschiedenen CO_2-Menge an der Gesamtausscheidung dauernd zunahm. Damit rückt das initiale Ansteigen der Ventilation in das Gebiet der Veränderungen, die durch Übung erworben werden und zum Übungszustand gehören. Wir möchten hier noch anführen, daß wir eine starke Steigerung der Ventilation bereits durch die Vorstellung anstrengender Arbeit in der Hypnose erzielen konnten. Alle diese Beobachtungen, insbesondere das *initiale* Einsetzen der Hyperventilation, die bei manchen geübten Vp. sogar schon vor Beginn der Arbeit beginnt, haben uns zu der Ansicht geführt, daß es sich hier um rein reflektorische Vorgänge handelt, die wie vielleicht die meisten derartigen Übungsphänomene in das Gebiet der bedingten Reflexe gehören. Ob der Reflex zentral angreift oder auch peripher (was man angesichts der überaus prompten Steigerung der alveolaren CO_2 leicht anzunehmen geneigt sein könnte), muß dahingestellt bleiben. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß dieser Reflexmechanismus ebenso wie beispielsweise die reflektorische Steigerung der Pulszahl oder des Blutdrucks (Startfieber) ein überaus zweckmäßiger

Vorgang ist. Denn durch die gewissermaßen im voraus erfolgende Abluftung von CO_2 wird eine allzu starke Anstauung im späteren Verlauf der Arbeit, die ja schließlich der Anstrengung ein Ziel setzt, vermieden bzw. es wird eine höhere Steigerung der Arbeitsleistung ermöglicht.

Zusammenfassung:

1. An Hand zahlreicher Versuche wird gezeigt, daß während und nach kurzdauernder anstrengender Arbeit die Ventilation sich völlig proportional der CO_2-Ausscheidung verhält, während die O_2-Aufnahme nicht in einem direkten (geradlinigen) Verhältnis zur Ventilation steht.

2. Die initiale Steigerung der Ventilation und der CO_2-Ausscheidung werden auf reflektorische Einwirkungen zurückgeführt und deren Ursachen erörtert.

Literatur.

[1] *Hill, A. V.*, Muscular Activity. Baltimore 1923; Muscular movement in man. New York 1927. — [2] *Loewy, A.*, Untersuchungen über die Respiration und Zirkulation. Berlin 1895. — [3] *Lange*, im Druck. — [4] *Bainbridge*, Physiology of muscular exercise. 2. Aufl. London 1923. — [5] *Boothby*, Americ. journ. of physiol. **37**. 1915. — [6] *Krogh* und *Lindhard*, Journ. of physiol. **51**. 1917. — [7] *Means* und *Newburgh*, Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. **7**. 1915. — [8] *Dirken*, Arch. néerland. de phys. de l'homme et d. anim. **5**. 1921. — [9] *Ven*, Ebenda **8**. 1923. — [10] *Krogh* und *Lindhard*, Journ. of physiol. **47**, 1913/1914. — [11] *Ewig*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **51**. 1926. — [12] *Barr* und *Himwich*, Journ. of biol. chem. **55**. 1923. — [13] *Douglas* und *Haldane*, Phil. Trans. Roy. Soc. B. **103**. 1913.

(Aus der II. medizinischen Universitätsklinik der Charité, Berlin.)

Zur funktionellen Bedeutung der Cyanose.

Von

Ernst Wollheim.

Mit 20 Textabbildungen.

Das Symptom Cyanose ist seit den ältesten Zeiten ärztlicher Wissenschaft bekannt. Seine Entstehung und seine funktionelle Bedeutung kann noch nicht als geklärt gelten.

Die Ursache der Cyanose wurde einerseits in der Stauung und Zirkulationsverlangsamung in den Venen und Capillaren der Haut, andererseits, besonders seit den grundlegenden Untersuchungen von *Lundsgaard*[40—44], in einer Abnahme des O_2-Gehaltes im Capillarblut gesucht. Von jeher wurde auch die Bedeutung lokaler Faktoren, wie Hautdicke, Gefäßfüllung u. a., für die Ausbildung der Cyanose herangezogen (*Vierordt*[75], *Moncalvi*[47], *Romberg*[61] u. a.). *Plesch*[56] weist darauf hin, daß die Farbnuance des venösen Blutes wesentlich heller ist als die der cyanotischen Haut. Andererseits wurde die Anschauung, die in der mangelnden O_2-Sättigung des Blutes ein wesentliches Moment sah, durch Befunde von *Barcroft*[1], *Goldschmidt* und *Light*[24] u. a. gestützt. Als Folgen der Cyanose wurde bisher stets nur die mögliche Schädigung der peripheren betroffenen Gewebe durch die lokale Störung der Blutversorgung in dem einen oder anderen Sinne in Betracht gezogen.

Die eigenen Untersuchungen nahmen ihren Ausgangspunkt von capillarmikroskopischen Beobachtungen bei Fällen mit hochgradiger Cyanose. Dadurch ergibt sich zunächst die Möglichkeit, das anatomische Substrat der Cyanose abzugrenzen. Für die Frage nach der Entstehung der Cyanose kann so eine einfachere Problemstellung gefunden werden. Es ist nach den Faktoren zu suchen, die an jenem Substrat angreifen können. Darüber hinaus ergeben sich für die funktionelle Bedeutung der Cyanose in Beziehung zum Gesamtkreislauf neue Gesichtspunkte.

I.

Die Haut des Frosches und anderer Versuchstiere zeigt bei mikroskopischer Betrachtung ein Netzwerk von Capillaren. Beim menschlichen Fetus und Neugeborenen bietet sich capillarmikroskopisch zunächst ein ganz ähnliches Bild (*W. Jaensch*[31—33], *Holland* und *Meyer*[28]).

Die Hautpapillen sind noch gar nicht oder nur wenig ausgebildet. Allmählich in den ersten Lebensmonaten steigen vom fetalen Capillarnetz kurze Capillarschlingen in die Hautpapillen auf. Die Entwicklung dieser Häkchen- oder Haarnadelform annehmenden Capillaren geht der Ausbildung der Hautpapillen parallel. So entsteht in den ersten Lebensmonaten das bekannte Capillarbild der menschlichen Haut: vom subpapillären Netz aufsteigend und zu ihm wieder absteigend findet man regelmäßig angeordnet in jeder Papille eine, selten zwei zugehörige häkchen- oder haarnadelförmige Capillaren. Vom Netzwerk sind dann normalerweise nur noch kleine Teilstücke sichtbar; das Bild wird an den meisten Hautstellen von den Papillarcapillaren beherrscht. Allein an der Brusthaut bleibt auch beim normalen Erwachsenen noch meist ein enges Netzwerk von Capillaren sichtbar. Die Hautpapillen sind hier sehr flach.

Abweichungen von der regelmäßigen Ausbildung und Anordnung der Papillarcapillaren wurden von *W. Jaensch*[31—33] zunächst beim endemischen Kretinismus und Myxödem beobachtet. Er fand eine weitgehende Hemmung der Capillarentwicklung mit Erhaltung des fetalen Bildes, zum Teil auch das Auftreten von „Kümmerformen" der Entwicklung, wobei an Stelle der langen Endcapillaren (Neocapillaren) nur kurze unregelmäßige Capillarformen vom subpapillären Netz ausgehen (Archicapillaren). Analoge Störungen fanden sich auch bei anderen Entwicklungsstörungen, so bei bestimmten Formen des Schwachsinns. Weiterhin konnte *W. Jaensch*[31—33] zeigen, daß unter Therapie mit Schilddrüsenpräparaten, zum Teil auch nach Hypophysendarreichung, eine Besserung der klinischen Symptome parallel mit einer Entwicklung des Capillarbildes eintrat. *Doxiades*[13—14] fand die fetale Anordnung des Capillarbildes bei Kindern, die auch sonst Zeichen von Fetalismus aufweisen, so z. B. regelmäßig bei Frühgeburten auch im späteren Kindesalter. Nach den Beobachtungen von *Hagen*[25] werden überhaupt auch noch bei älteren Kindern weit häufiger ausgedehnte subpapilläre Netze gesehen als bei Erwachsenen.

Nach den Untersuchungen von *Spalteholz*[66—67] sind im subpapillären Gebiet ein arterielles und 2—3 venöse Gefäßnetze zu finden. Nach den genetischen Betrachtungen kann es kaum zweifelhaft sein, daß diese Netze *funktionell* Capillaren sind, wie schon *Tomsa*[73] und später *Vimtrup*[76] und *Bettmann*[8] annahmen. Der für Arterien und Venen typische dreischichtige Bau der Wand wird erst im cutanen arteriellen und venösen Plexus gefunden. Dem venösen subpapillären Plexus fehlen Muskelfasern vollkommen, im arteriellen sind sie vereinzelt vorhanden (*Spalteholz*[66—67], *Zimmermann*[83—84]).

Für die Anschauung, daß die subpapillären, besonders die venösen Plexus funktionell Capillaren sind, läßt sich auch das Fehlen jeglicher anderer Capillarversorgung in diesem Gebiet anführen. Die Ernährung des subpapillären Hautgebietes erfolgt allein von hier aus. Wenn *Spalteholz*[67] auch in seiner neuesten Darstellung gegenüber *Vimtrup*[76] an der Bezeichnung dieser Netze als capillärer Venen und Arterien festhält,

so liegt, wie *Spalteholz*[67] selbst betont, der Unterschied weniger in d prinzipiellen Ansicht über die funktionelle Stellung dieser Gefäße als i terminologischen.

Die Haut des normalen Erwachsenen besitzt also Capillaren eine seits in Form mehrerer *subpapillärer Geflechte*, andererseits in Form v in die Papillen aufsteigenden haarnadelförmigen Capillaren. Letzte haben untereinander fast nie Anastomosen. Sie sind also funktione *Endcapillaren* und sind zweckmäßig auch so zu bezeichnen.

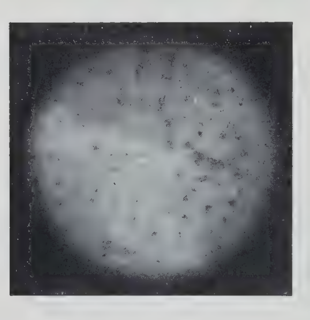


Abb. 1. *Blasse Haut.* Handrücken. Enge Endcapillaren. Keine subpapillären Plexusgefäße sichtbar.

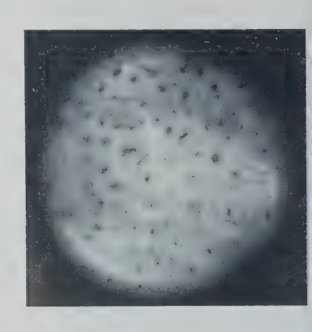


Abb. 2. *Rote Haut.* Handrücken gleichen Pat. wie Abb .1 nach warm Handbad. Zahlreiche weite Endcapillar keine subpapillären Netze sichtbar.

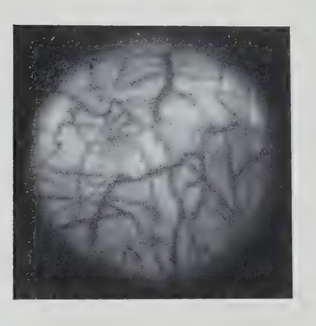


Abb. 3. *Starke Cyanose.* Handrücken eines Falles von angeborener Pulmonalstenose (Fall Nr. 62, Tab. 6). Stark erweiterte subpapilläre Plexus.

Beobachtungen des Capillarbildes bei verschiedener Hautfarbe lieg in größerer Anzahl vor (*Weiss*[78—79], *Otfried Müller*[48—49], *Ebbecke*[15— *Parrisius*[52], *Parrisius* und *Wintterlin*[53] u. a.). Es fehlt aber unseres W sens eine die wesentlichen Unterschiede betonende Darstellung.

Es zeigt sich bei der Capillarmikroskopie, daß die Hautfarbe wese lich vom Füllungszustand der Endcapillaren und subpapillären Ple abhängt. *Blasse* Haut ist durch enge, oft auch wenig zahlreich dur blutete Endcapillaren gekennzeichnet. Die subpapillären Netze si gar nicht oder höchstens in engen kleinen Teilstücken sicht (s. Abb. 1).

Rote Haut zeigt sehr zahlreiche und oft auch stark erweiterte Endcapillaren. Die subpapillären Plexus sind mehr oder weniger erweitert, meist aber nur in Teilstücken mit Blut gefüllt, fast nie als komplettes Netzwerk dargestellt (s. Abb. 2).

Dagegen zeigt die *cyanotische Haut* ein erweitertes, stark mit Blut gefülltes Netzwerk von (venösen) subpapillären Plexusgefäßen. Die Erweiterung der Plexusgefäße nimmt oft sehr hohe — bei anderer Hautfarbe nie zu beobachtende — Grade an (s. Abb. 3). Von dem Füllungszustand und der Anzahl der gleichzeitig mit Blut durchströmten Endcapillaren hängt der besondere Farbton der Cyanose ab: sind nur spärliche enge Endcapillaren eröffnet, ist der Charakter der Cyanose blaß. Je mehr Endcapillaren sichtbar und je weiter sie sind, um so mehr findet sich das Bild der roten Cyanose.

Die capillarmikroskopische Beobachtung zeigt eine vollkommene Parallelität zwischen dem Grad der Erweiterung und Blutfüllung der subpapillären Plexus einerseits und der Stärke der makroskopisch wahrnehmbaren Cyanose andererseits. Wir fanden hier alle Übergänge von der gewaltigen Blaufärbung der Haut, z. B. bei einer Pulmonalstenose, mit maximalster Erweiterung der Plexus bis zu den Fällen, in denen die Haut nur einen leicht blauen Farbton hat und in denen die subpapillären Netze nur wenig erweitert, aber doch fast vollkommen gefüllt sind, wie es oft schon bei normalen Menschen unter dem Kältereiz beim Entkleiden zu beobachten ist.

Die Begründung dieser Anschauung geben neben den immer wieder an Patienten mit verschiedener Hautfarbe zu erhebenden Befunden vor allem die Bilder, bei denen am gleichen Fall durch Temperatureinflüsse oder andere Maßnahmen die Hautfarbe verändert wird. Dabei sind dann Beobachtungen an der gleichen Hautstelle möglich (s. Abb. 4 und 5, 6 und 7, 8 und 9).

Die Capillarphotographien wurden mit der Apparatur von Zeiss (Mikroskop und Phocu)* ausgeführt. Die Vergrößerung ist 25fach. Als Platten wurden panchromatische Agfa- und panchromatische Perutz-Platten benutzt.

Der Beweis für die dargestellte Beziehung der Blutfüllung der subpapillären Plexus zur cyanotischen Hautfarbe insbesondere ist in dreifacher Richtung möglich:

1. Durch leichten Druck mit einem Objektträger kann man in cyanotischer Haut eine blasse Stelle erzeugen. Dabei zeigt sich die Entleerung allein der subpapillären Plexus, während die Füllung der Endcapillaren unverändert bleibt (s. Abb. 4 und 5).

2. Beim Herabhängenlassen der Beine und Arme oder im Stehen werden bei manchen Menschen die Extremitäten deutlich cyanotisch,

* Die Anschaffung der Apparatur verdanke ich der Rockefeller-Foundation, der ich auch an dieser Stelle zu danken habe.

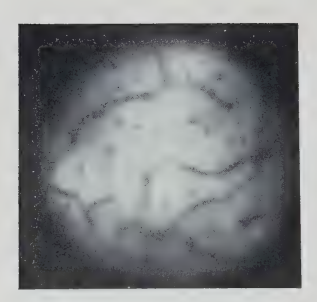


Abb. 4. Cyanose. Handrücken. Klimakterische Fettsucht, „Vasoneurose". (Fall Nr. 18, Tab. 2 u. 6.) Erweiterung der subpapillären Plexus, weite Endcapillaren.

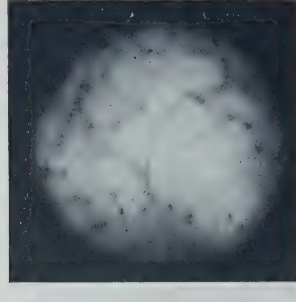


Abb. 5. Die gleiche Hautstelle (Han rücken) wie auf Abb. 4 unter Druck m einem Objektträger. Die Haut ist bl geworden. Die subpapillären Plexus sir in der Mitte leer gedrückt, am Ran noch gefüllt. Unveränderte Füllung ur Weite der Endcapillaren.

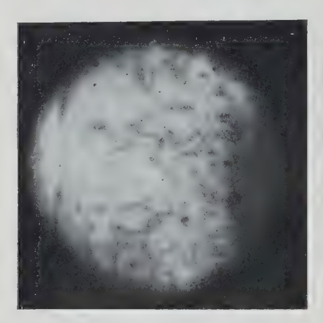


Abb. 6. Geringe Cyanose. Unterschenkel, liegend. Aorteninsuffizienz (Fall Nr. 13, Tab. 1). Geringe Erweiterung der subpapillären Plexus, zahlreiche Teile des des Netzes gefüllt.

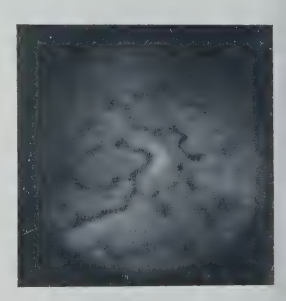


Abb. 7. Gleiche Hautstelle wie Abb. Unterschenkel, im Sitzen hera hängend. Starke Cyanose. Stärke Erweiterung u. Füllung der subpap lären Plexus. Weite Endcapillare

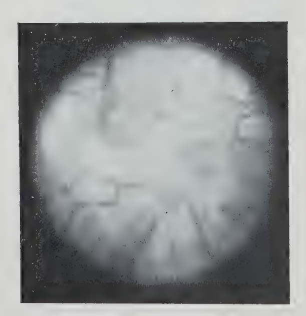


Abb. 8. Mäßige Cyanose. Unterschenkel, liegend. Mitralinsuffizienz (Fall Nr. 35, Tab. 4). Mäßige Erweiterung der subpapillären Plexus bei reichlicher Füllung von Netzgefäßen.

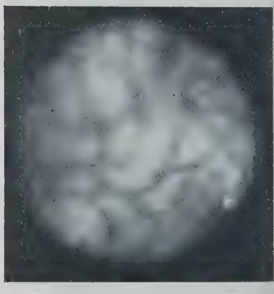


Abb. 9. Gleiche Hautstelle wie Abb. bei *Stauung* (30 Min. nach Anlegen d Stauungsbinden an beid. Oberschenkel Starke Cyanose mit maximaler Erwei rung u. Füllung d. subpapillären Plex

während die Cyanose in horizontaler Lage der Extremitäten sehr viel geringer ist oder ganz verschwindet. Dabei zeigt sich stets parallel der makroskopischen Farbänderung capillarmikroskopisch die entsprechende Veränderung des Bildes. Fehlt eine Cyanose der Beine im Stehen oder Sitzen, so werden höchstens die Endcapillaren und kleine Teilstücke der Plexus, die vorher ungefüllt waren, sichtbar oder weiter (vgl. auch *Parrisius* und *Wintterlin*[53]) (s. Abb. 6 und 7).

3. Durch Anlegen von Stauungsbinden gelingt es oft eine starke Cyanose zu erzeugen. Auch dabei kann dann an der gleichen Hautstelle die starke Erweiterung und Blutfüllung der subpapillären Plexus oft neben einer Erweiterung und Füllung vieler Endcapillaren beobachtet werden (s. Abb. 8 und 9).

Es ist schon hier darauf hinzuweisen, daß für die Veränderung der Gefäßfüllung der Extremitäten im Stehen oder Sitzen, d. h. also auf den äußeren mechanischen Reiz der Schwerkraft, wie bei Stauung durch Anlegen von Stauungsbinden große individuelle Verschiedenheiten der einzelnen Menschen festzustellen sind. Es gibt Fälle, in denen es nie gelingt, durch die Stauung eine Cyanose hervorzurufen. Dies kann als ein Zeichen verschiedener anatomischer Präformierung oder auch verschiedener funktioneller Zustände der Plexus angesehen werden.

Zu erwähnen ist auch, daß bei der Cutis marmorata an den blauen Stellen eine Erweiterung der subpapillären Plexus beobachtet wird, die an den weißen Stellen nicht sichtbar sind.

Zu betonen ist, daß im mikroskopischen Bild die verschiedene Genese der Cyanose sich nicht ausdrückt. Die Cyanose eines Herzkranken zeigt das gleiche Bild wie die einer sog. Vasoneurose.

Als *anatomisches Substrat der Cyanose* ist also nach den capillarmikroskopischen Beobachtungen, besonders auch nach den Untersuchungen an der gleichen Hautstelle unter verschiedene Farben erzeugenden Bedingungen, die *starke Füllung und Erweiterung der (venösen) subpapillären Capillarnetze* anzusehen; dabei sind meist, wie *Erben*[21] auf Grund seiner klinischen Beobachtungen schon betonte, die sichtbaren größeren subcutanen Venen eng.

II.

Im Capillarnetz der Froschhaut sind nach *Nikolai*[11] und *Jacoby*[29—30] Strom- und Netzcapillaren zu unterscheiden. Beim Menschen werden die Endcapillaren normalerweise entweder mehr oder weniger rasch und gleichmäßig vom Blut durchströmt, oder aber sie sind leer, bzw. allein von Plasma durchströmt (*Krogh*[37]) und infolgedessen unsichtbar. Stasen werden nur unter pathologischen Bedingungen häufiger beobachtet. Die Durchströmung der Endcapillaren erfolgt stets vom arteriellen zum venösen Ende. Bei Abdrosselung kann es zu einem Anhalten der Strö-

mung und einem kurzen Hin- und Herpendeln der Blutsäule komme
Eine Rückströmung wird in den Endcapillaren spontan nie, bei Abdros
lung nur selten und ganz kurzdauernd beobachtet (vgl. *Heimberger*
Ganz anders verhält sich die Blutströmung in den subpapillär
Capillarplexus. Auch hier kann unter günstigen Bedingungen, bei I

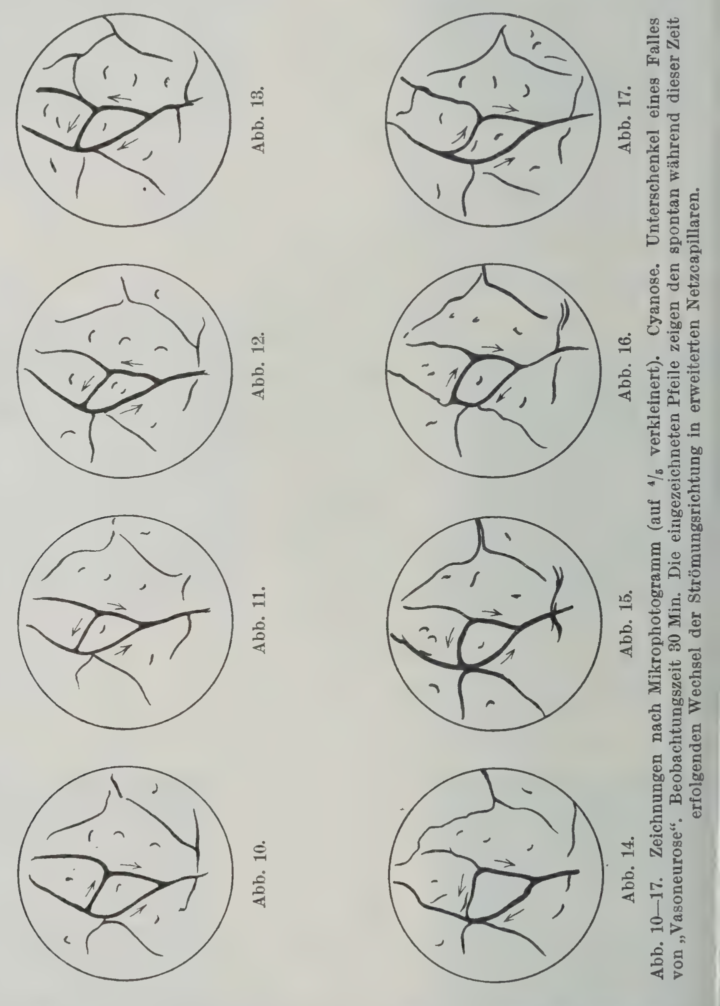


Abb. 10—17. Zeichnungen nach Mikrophotogramm (auf $^4/_5$ verkleinert). Cyanose. Unterschenkel eines Falles von „Vasoneurose". Beobachtungszeit 30 Min. Die eingezeichneten Pfeile zeigen den spontan während dieser Zeit erfolgenden Wechsel der Strömungsrichtung in erweiterten Netzcapillaren.

weiterung, die Blutströmung häufig deutlich gesehen werden. M
findet im Netzwerk stets nur ganz wenige Gefäße rasch durchströ
Auch in den rasch durchströmten Teilstücken kommt es oft zum plö
lichen Anhalten des Stromes für längere Zeit. In den meisten Ne
gefäßen aber sieht man nur eine sehr langsame, häufig anhaltende Zir

lation. Das beachtenswerteste ist, daß spontan nach Anhalten der Strömung plötzlich für längere Zeit ein Gefäß auch in umgekehrter Richtung durchflossen werden kann. Die Strömungsrichtung wechselt unter Umständen bei längerer Beobachtung wiederholt spontan. So sah man in dem Fall, dessen Abbildungen (s. Abb. 10—17) beigefügt sind, jedes der ein ungefähres Dreieck bildenden Netzgefäße wiederholt in beiden Richtungen durchströmt werden, ohne daß irgendein Reiz angewendet wurde. Analoge Beobachtungen konnten immer wieder gemacht werden.

Wichtig ist, daß die Strömungsrichtung nicht nur in einzelnen verbindenden Capillaren des Netzes, sondern offenbar in allen seinen Teilen wechseln kann (s. Abb. 10—17). Die Strömungsrichtung scheint für keine Capillare des Netzwerkes einheitlich gegeben. Vielmehr hängt es nur von lokalen Füllungs- und Druckunterschieden ab, welche Richtung der Blutstrom nimmt. Dabei muß natürlich im ganzen die Blutbewegung vom Gebiet der Endcapillaren mit ihrer rascheren Strömung zu den cutanen Venen hin erfolgen. Aber schon die unmittelbare Beobachtung der Strömung zeigt, daß bei erweiterten subpapillären Plexus das Blut von den Endcapillaren in ein Maschenwerk von Capillaren gerät, in dem die Strömungsgeschwindigkeit vielfach kleiner ist. Diese Zirkulationsart erinnert sehr an den Typus der Reservoircapillaren in der Froschhaut.

Vergleichende Werte für die *mittlere Strömungsgeschwindigkeit* in Endcapillaren und subpapillärem Netz kann man gut nach einer einfachen Methode erhalten, deren Anregung ich meinem Chef, Herrn Prof. *v. Bergmann* verdanke. Drückt man mit der Daumenkuppe oder einem kreisrunden Petschaft von z. B. 2 cm Durchmesser an einer Hautstelle die Capillaren leer, so beobachtet man ein verschieden rasches Verschwinden des erzeugten weißen Fleckes. An roter Haut mit reichlicher Füllung der Endcapillaren verschwindet die blasse Stelle sofort. In weniger als 1 Sekunde ist die vorher vorhandene Farbe wieder hergestellt. Führt man den gleichen Versuch an einer cyanotischen Stelle durch, so vergehen bis zur vollkommenen Wiederfüllung 5—20 Sekunden, je nach dem Grade der mikroskopisch feststellbaren Erweiterung und Füllung der subpapillären Plexus. Dabei ist zu beobachten, daß das Abblassen auf Druck an einer Hautstelle mit starker Füllung der Endcapillaren nie so vollkommen erfolgt, wie bei ausschließlicher Erweiterung der subpapillären Plexus. Auch die Art des Wiedereinstroms ist verschieden, worauf schon *Parrisius*[52] hingewiesen hat. An einer roten Haut tritt die Wiederfüllung der Capillaren im ganzen leergedrückten Bezirk fast gleichzeitig auf. Bei cyanotischer Haut dagegen fließt das Blut von den seitlich gelegenen Teilen des Netzwerkes langsam in den leergedrückten Bezirk, so daß die blaue Farbe konzentrisch „einer Irisblende gleich", zur Mitte vorrückt. Dieses langsame konzentrische Wiedereinfließen

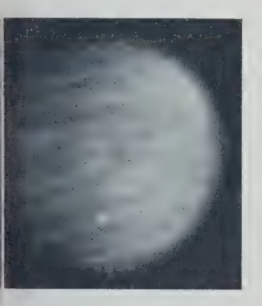
ist leicht zeitlich auszuwerten und kann als makroskopisches Sympto für den verschiedenen Grad der Plexuserweiterung jederzeit am Kranken bett verwendet werden. Die oben angeführten Zahlen erlauben de Schluß, das die *mittlere Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den sub papillären Plexus*, je nach dem Grade ihrer Erweiterung, *5—20 mal kleine* ist *als die in den Endcapillaren*. Vergegenwärtigt man sich, daß die Blut strömungsgeschwindigkeit in den Venen wieder weit größer wird, so is schon nach diesen Beobachtungen anzunehmen, daß *das in den erweiterte Plexus enthaltene Blut von der allgemeinen raschen Zirkulation des Blute im Kreislauf ausgeschaltet* ist. Das Blut gelangt aus dem raschen Stron der Endcapillaren in einen weiteren Gefäßbezirk, dessen Stromgeschwin digkeit relativ so viel kleiner ist, daß das in ihm enthaltene Blut im Ver gleich zur Fortbewegung in den anderen Gefäßen stagniert. Das er weiterte subpapilläre Netzwerk ist, nach einem von Herrn Prof. *v. Berg mann* gebrauchten Bild, mit einem Sumpf zu vergleichen, der in der sonst rasch fließenden Strom des Blutes zwischen Endcapillaren und Venen eingeschaltet ist. Weitere Beweise für diese Funktion der Plexus werden im IV. Abschnitt gegeben.

Schon im I. Abschnitt wurde darauf hingewiesen, daß die Ernährung des subpapillären Gewebes von den Capillarplexus aus erfolgen muß, da andere Capillaren hier fehlen. Der Flüssigkeitsaustausch mit dem Gewebe bei der der Cyanose entsprechenden Erweiterung des Netz- werkes zeigt sich in einer vermehrten Wasserabgabe aus dem Blut. Diese ist dadurch nachweisbar, daß man bei cyanotischer Haut meist eine teigige, flüssigkeitsdurchtränkte Hautbeschaffenheit bis zu voll aus- gebildeten Ödemen findet. Ferner konnte nachgewiesen werden, daß das Blut in den subpapillären Plexus bei Cyanose 400000 bis 1 Million Erythrocyten pro Kubikmillimeter mehr enthält als Blut des gleichen Patienten an einer blassen oder roten Hautstelle. Dieser Umstand ist für die Entstehung des blauen Farbtones der cyanotischen Haut mit heranzuziehen. Diese vermehrte Flüssigkeitsabgabe aus erweiterten Capillaren scheint nach den Befunden von *Krogh*[23] nicht erstaunlich (vgl. auch *Fröhlich* und *Zak*[23]). Auf die Ergebnisse dieser gemeinsamen Untersuchungen mit *F. Brandt*, durch die das Verständnis der relativen Polyglobulie mancher cyanotischer Patienten gefördert werden könnte, wird an anderer Stelle eingegangen werden.

Als weitere Folge der Strömungsverlangsamung in erweiterten Plexus kann es zu einer vermehrten O_2-Abgabe aus dem Blute kommen. Die Bedeutung der so lokal entstandenen O_2-Verarmung mit ihren möglichen Folgen (Säuerenanhäufung) liegt einerseits in lokalen Ernährungs- störungen für die umliegenden Gewebe, andererseits könnten sich auch Wirkungen auf die Weite der Capillaren selbst und der Venen daraus ergeben, wie im nächsten Abschnitt näher ausgeführt wird.

III.

Die im I. Abschnitt mitgeteilten Capillarbeobachtungen zeigen schon, laß die Weite der beiden funktionell zu trennenden Capillargebiete der nenschlichen Haut, der Endcapillaren und der subpapillären Plexus, sich nicht immer gleichmäßig verändert. Diese getrennten Reaktionen ler beiden Gebiete kann man besonders leicht durch einfache mechanische Belastungen hervorrufen. Beim Herabhängenlassen der Hände oder der Beine findet man bei fast allen Menschen eine Erweiterung und vermehrte Füllung von Endcapillaren, worauf zuerst *Parrisius* und *Wintterlin*[53] hingewiesen haben. Die subpapillären Plexus werden dabei nur wenig weiter und stärker gefüllt. In besonderen Fällen aber werden gleichzeitig die subpapillären Netze stark erweitert, und zwar einmal bei



. 18. Nagelfalz. 4. F. links. cythaemia vera. Stark erierte Endcapillaren ohne Plexuserweiterung.



Abb. 19. Nagelfalz. 4. F. links. Hypertonus. Erweiterte Endcapillaren und erweiterte subpapilläre Plexus.

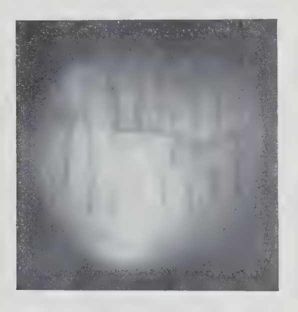


Abb. 20. Nagelfalz. 4. F. links. Neurolues (Fall Nr. 19, Tab. 2 u. 6). Erweiterte subpapilläre Plexus bei engen Endcapillaren.

manchen Patienten mit sog. Vasoneurose und häufig bei Patienten mit kardiovasculären Erkrankungen verschiedenster Art. Diese Menschen bekommen im Stehen oder Sitzen eine mehr oder weniger ausgeprägte Cyanose der Extremitäten. Der Zustand ist als Atonie der Endcapillaren und subpapillären Plexus auf mechanische Beanspruchung zu bezeichnen.

Eine andere Gruppe von Patienten mit dem Beschwerdenbild der sog. Vasoneurose zeigt allein eine Atonie der Endcapillaren: hier werden, besonders häufig die Hände, beim Herabhängen extrem rot, zuweilen bis zum Auftreten Erythromelalgie ähnlicher Bilder.

Eine 3. Gruppe dieser Patienten bietet das Bild allein der Atonie der subpapillären Netze. Hier findet sich auf die genannte mechanische Beanspruchung eine starke blasse Cyanose.

Daß die beiden Capillargebiete in ihrem Füllungszustand weitgehend voneinander unabhängig sein können, zeigen die Abb. 18—20, die der größeren Deutlichkeit halber vom Nagelfalz gewählt sind. Abb. 18 zeigt weite Endcapillaren ohne Plexuserweiterung, Abb. 19

weite Endcapillaren mit gleichzeitig erweiterten Plexusgefäßen, Abb. 20 zeigt stark gefüllte subpapilläre Plexus bei engen Endcapillaren.

Das *Kennzeichen der Atonie* auf mechanische Beanspruchung ist die *rasche Füllung beim Senken und das rasche Leerlaufen der Capillaren beim Erheben der Extremitäten.* Die Capillaren bzw. Plexus erscheinen als schlaffer Schlauch.

Dieses Verhalten der subpapillären Netze läßt uns für die Entstehung der Cyanose beim Herabhängen der Beine das primäre Moment im Capillargebiet suchen. Bezüglich der sonst in Frage kommenden hydrostatischen Einflüsse, besonders von seiten der Venen, kann auf die umfassende Darstellung von *Kauffmann*[35] verwiesen werden.

Die gleichen Beobachtungen lassen sich ebenso bei Einwirken anderer äußerer mechanischer Faktoren, wie der venösen Stauung, gewinnen. Auch andere Reize, wie z. B. die Temperatureinflüsse, zeigen oft differente Reaktionen der beiden Capillargebiete. Es erscheint als wünschenswerte Aufgabe späterer Untersuchungen, die differenten Reaktionen bei thermischer und pharmakologischer Beeinflussung zu prüfen.

Die Erweiterung der Endcapillaren wie der subpapillären Netze kann aber auch in nicht atonischer Form erfolgen. Es wird dann die Blutfüllung unabhängig von der Einwirkung der Schwerkraft in den betreffenden Capillargebieten festgehalten. Auch hierbei kann man gelegentlich getrennte Abweichungen beider Capillargebiete beobachten.

Aus dieser Darstellung des möglichen und auch zu beobachtenden Verhaltens der subpapillären Netze können für den Entstehungsmechanismus der Cyanose Anhaltspunkte gewonnen werden.

Für das mechanische Moment bei der Entstehung der Cyanose, das von jeher angeführt worden ist, sprechen nur die Fälle mit deutlicher Atonie der subpapillären Plexus.

Für die nicht atonischen Fälle von Cyanose dagegen ist die nachweisbar aktive Erweiterung der subpapillären Netze voranzustellen. Dazu kommt, daß bei einer mechanischen Entstehung der Cyanose die Stauung auch die größeren Venen betreffen müßte (vgl. *Kauffmann*[35]) Auch dies ist oft nicht der Fall. *Erben*[21] nahm deshalb eine Venenkontraktion als Ursache der Cyanose an. Bewiesen ist diese Anschauung noch nicht, jedoch wird weiter unten noch einmal auf sie einzugehen sein. So muß für diese Gruppe der Cyanose weiter nach den Einflüssen gesucht werden, die die Erweiterung der Plexus bedingen.

Eine nervöse Beeinflussung ist an den Plexus ebenso wenig wie bisher an anderen Capillaren mit Sicherheit nachzuweisen. Vielmehr scheint es naheliegend, hier vor allem an humorale Einflüsse zu denken. Diese können einerseits in Hormonen gegeben sein. Es liegen Anhaltspunkte dafür vor, daß die Inkrete des Ovariums und der Hypophyse in Betracht kommen. Andererseits gewinnen gerade in dieser Beziehung die Befunde

von *Lundsgaard* ein besonderes Interesse. Wissen wir doch, daß O_2-Mangel oder CO_2-Überladung mit ihren Folgen (lokaler Säurenanhäufung) [*Henderson*[27], *Eppinger*[20]] allgemein zu Capillarerweiterung und zu reaktiver Hyperämie führen können (*Tomita*[72], *Severini*[63], *Bier*[9—10], *Tannenberg*[70—71]). Es erscheint daher plausibel, daß auch am subpapillären Capillarplexus diese Reaktion auf O_2-armes Blut auftreten kann. Dabei ist zu berücksichtigen, daß es nach *Henderson*[27] unter lokaler CO_2-Vermehrung zu einer Venenkontraktion kommt. Diese würde dann noch auf mechanischem Wege im Sinne *Erbens*[21] die Entstehung der Cyanose begünstigen. Die capillarerweiternde Reaktion würde allerdings in diesem Falle ihre sonst beobachtete Zweckmäßigkeit für die Durchblutung des Gewebes verlieren. Es erscheint jedenfalls geboten, die Untersuchungen über den Entstehungsmechanismus der Cyanose weiterzuführen, um in die einzelnen auslösenden Faktoren einen Einblick zu gewinnen.

IV.

Die Anschauung, daß *eine wesentliche Funktion der subpapillären Plexus darin besteht, bei ihrer Erweiterung das in ihnen enthaltene Blut der allgemeinen raschen Zirkulation zu entziehen*, läßt sich in mehrfacher Versuchsanordnung direkt beweisen.

Es ist nur notwendig, eine flächenhafte ausgedehnte Cyanose, z. B. der Extremitäten, zu erzeugen, und die zirkulierende Blutmenge in diesem Zustand mit dem beim gleichen Patienten ohne diese künstlich hervorgerufene Cyanose gefundenen Wert zu vergleichen.

Versuchsanordnung:

1. In 30 Versuchen wurde im Liegen, nüchtern, bei absoluter Körperruhe eine Blutmengenbestimmung durchgeführt. Sodann wurde eine 2. Blutmengenbestimmung meist 1 Stunde später, in einigen Fällen auch 1—2 Tage später (bei konstanter Ernährung) ausgeführt, nachdem die Patienten $^1/_2$ Stunde mit herabhängenden Beinen und Armen gesessen hatten. Der Füllungszustand der subpapillären Plexus wurde gleichzeitig mikroskopisch kontrolliert.

2. Nach der ersten Blutmengenbestimmung (liegend, nüchtern, bei absoluter Körperruhe) wurde an beiden Oberschenkeln durch Anlegen von Stauungsbinden eine venöse Stauung hervorgerufen. Nachdem die Stauungsbinden $^1/_2$ Stunde gelegen hatten, wurde die 2. Blutmengenbestimmung (liegend, nüchtern, bei absoluter Körperruhe) durchgeführt. Auch hier wurde gleichzeitig der Stauungseffekt mikroskopisch kontrolliert.

Die Blutmengenbestimmung wurde mittels Trypanrotinjektion in Anlehnung an die Methode von *Seyderhelm* und *Lampe*[65] mit einem genau durchgearbeiteten und modifizierten Verfahren, über das an anderer Stelle ausführlich berichtet ist (im folgenden Heft des Bd. 108 der Zeitschr. f. klin. Med.), durchgeführt. Der maximale Fehler dieser Methode, die auch innerhalb kurzer Zeitabstände wiederholte Bestimmungen mit gleicher Genauigkeit durchführen läßt, ist mit ± 100 ccm Blut anzusetzen.

Es wurden so im ganzen 44 Patienten in 47 Versuchen beobachtet. Alle Versuche wurden nüchtern, d. h. mindestens 6 Stunden nach der letzten Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, ausgeführt.

Bildete sich beim Sitzen mit herabhängenden Beinen eine flächenhafte Cyanose an diesen aus, so verringerte sich die zirkulierende Blutmenge regelmäßig um 400—1600 ccm; die gefundene Abnahme der Blutmenge ging stets dem mikroskopisch erhobenen Befund der Erweiterung der subpapillären Plexus parallel (17 Versuche Tab. 1). 6mal betrug die Abnahme der Blutmenge nur 200—300 ccm (s. Tab. 2). Blieb eine stärkere Füllung der Plexus vollkommen aus, so wurde bei der 2. Blutmengenbestimmung stets eine dem Liegendwert gleiche Blutmenge gefunden (7 Versuche Tab. 3).

Eine analoge Verminderung des Schlagvolumens konnte *Lindhard*[39] im Sitzen und Stehen nachweisen, wobei allerdings auch hier zu betonen ist, daß die zirkulierende Blutmenge und das Schlagvolumen des Herzens durchaus unabhängige und ihrer Bedeutung verschiedene Größen sind. Auf die möglichen Beziehungen der hier gefundenen Abnahme der zirkulierenden Blutmenge im Sitzen zu der von *Seyderhelm* und *Goldberg*[64] beobachteten orthostatischen Wasserretention sei hier nur hingewiesen.

Bei Erzeugung einer flächenhaften Cyanose beider Beine durch Anlegen von Stauungsbinden wurde ebenfalls eine Abnahme der zirkulierenden Blutmenge um 400—1200 ccm stets dann gefunden, wenn der Stauungseffekt in einer deutlichen starken flächenhaften Cyanose mit mikroskopisch entsprechendem Befund bestand (11 Versuche, s. Tab. 4 und 2 Versuche s. Tab. 5). Auch bei dieser Versuchsanordnung blieb jede Blutmengenverminderung aus, wenn die Stauungsbinden keine Cyanose hervorriefen (4 Fälle, s. Tab. 5). In allen diesen Versuchen war stets eine gute Übereinstimmung zwischen dem Befund der Blutmengenbestimmung und der mikroskopisch nachgewiesenen Veränderung der subpapillären Plexus festzustellen.

Durch diese Befunde scheint uns *die Entziehung wechselnder Blutmengen aus der Zirkulation bei Aufnahme in die subpapillären Capillarnetze* genügend sicher nachgewiesen. Die subpapillären Capillarplexus zeigen damit eine Funktion, wie sie von *Barcroft*[2—4] für die Milz gefunden wurde. Daß neben der Haut und der Milz auch noch Capillargebiete in anderen Organen in gleicher Weise unter Umständen Blut der raschen Zirkulation entziehen können, scheint — nach noch nicht abgeschlossenen Beobachtungen — wahrscheinlich.

Es lag weiterhin nahe, bei Patienten mit ausgedehnter flächenhafter Cyanose die zirkulierende Blutmenge zu bestimmen. Bei den untersuchten 25 Fällen, die sämtlich eine erhebliche Cyanose der Extremitäten, zum Teil auch des Rumpfes bei den verschiedensten Erkrankungen zeigten, fanden sich in der Regel Blutmengenwerte unterhalb des Normalen oder höchstens an der unteren Grenze der Norm (s. Tab. 6).

Tabelle 1.

rkulierende Blutmenge im Liegen und Sitzen. Abnahme sitzend um mehr als 400 ccm.

	Körp. gew. kg	Körperstellung	Erythrocyten-Volumen (Hämotokrit) %	Plasmamenge ccm	Plasmamenge ccm pro kg	Blutmenge ccm	Blutmenge ccm pro kg	Makroskopische Veränderung d. Beine (Cyanose)	Capil.-mikroskop. Befund d. Beine (Plexuserweiterung)	Bemerkungen
38 jähr. „Vasoneu-ose“ Vasomotor. Schnupfen	50,5	liegend	40,5	2651,2	52,4	4455,8	88,2	–	–	
		60 Min. sitzend	41,1	1825,0	36,1	3098,6	61,3	+ + +	+ + +	
23 jähr. „Vasoneu-ose“ mit Menière	52,3	liegend	43,8	2336,2	44,6	4156,9	79,4	–	–	
		40 Min. sitzend	43,3	2081,0	39,7	3670,2	71,8	+ +	+ +	
31 jähr. Skleroder-iie „Vasoneurose“	66,5	liegend	47,0	2895,2	43,5	5462,6	82,1	–	–	2. Bestimmung 8 Tg. spät. (b. konst. Kost)
		30 Min. sitzend	49,4	2514,1	37,8	4968,6	74,7	+ +	+ +	
19 jähr. Imbezilli-ät „Vasoneurose“	56,5	30 Min. sitzend	47,2	2308,9	40,8	4372,9	77,3	+ + +	+ + +	1. Bestimmung sitzend!
		40 Min. liegend	46,1	2793,1	49,4	5182,0	91,7	–	–	2. Bestimm. 1 Std. später liegend!
25 jähr. Gastritis	65,0	liegend	51,1	2483,4	38,2	5078,6	78,1	±	±	
		30 Min. sitzend	53,3	1948,5	29,9	4172,4	64,1	+ + +	+ + +	
30 jähr. Morb. Ray-ud. „Vasoneurose“	54,0	liegend	40,5	2132,6	39,4	3584,2	66,3	+	+	
		30 Min. sitzend	40,5	1839,8	34,0	3092,2	57,2	+ +	+ +	
36 jähr. Mitralste-iose und Insuffi-enz. Dekompensiert	46,2	liegend	52,2	2406,7	51,6	5035,0	108,9	–	–	Starke Dyspnoe
		30 Min. sitzend	51,1	2171,5	47,0	4440,7	96,1	+ +	+ +	Dyspnoe geringer
22 jähr. Hyperto-us. Kompensiert	66,0	30 Min. sitzend	48,8	2785,9	42,2	5441,2	82,3	+ + +	+ + +	1. Bestimmung sitzend!
		1 Std. liegend	48,8	3081,1	46,6	6017,8	91,1	(+)	(+)	2. Bestimmung liegend!
38 jähr. Aortenin-ufficienz. Dekom-pensiert	52,3	liegend	38,3	3019,7	57,7	4934,1	94,3	–	–	Dyspnoe
		30 Min. sitzend	39,7	2694,8	51,5	4469,0	85,0	+ +	+ +	Dyspnoe geringer
46 jähr. Hyperto-is. Wenig dekom-pensiert	97,8	liegend	48,6	3281,3	33,5	6384,0	65,2	±	±	Geringe Dyspnoe
		30 Min. sitzend	52,1	1994,4	20,3	4163,6	42,5	+ + +	+ + +	Dyspnoe verschw. Starke Füll. v. Varic.
eicher Fall. Nach Behandlung mit Bulb. Scillae	95,1	liegend	48,8	3154,2	33,1	6160,5	64,7	±	±	
		35 Min. sitzend	48,8	2682,0	28,2	5238,3	55,0	+ + +	+ + +	Varicen gefüllt
eicher Fall. Nach veiterer Behand-ng mit Bulb. Scillae	94,5	liegend	46,9	3005,0	31,7	5659,3	59,8	±	±	
		30 Min. sitzend	49,4	2470,2	26,1	4881,9	51,6	+ + +	+ + +	Varicen gefüllt
64 jähr. Aortenin-ffizienz. Dekom-pensiert	68,7	liegend	41,1	2917,8	43,6	4953,9	72,1	–	–	Starke Dyspnoe
		30 Min. sitzend	41,1	1997,7	29,0	3391,8	49,3	+ + +	+ + +	Dyspnoe aufgehob.
64 jähr. Aorten- u. litralinsuffizienz. Dekompensiert	60,3	liegend	35,0	3033,8	50,8	4667,4	77,3	–	–	Dyspnoe
		30 Min. sitzend	33,6	2697,0	44,7	4061,7	67,3	+ +	+ +	Dyspnoe geringer
63 jähr. Aortenin-ffizienz. Dekom-pensiert	73,4	liegend	56 6	2299,1	31,3	5297,5	72,1	+	+	
		30 Min. sitzend	54,4	1596,0	21,7	4377,1	58,7	+ +	+ +	Varicen gefüllt
52 jähr. Hyperto-is. Angina pectoris	71,4	liegend	50,0	3081,4	43,1	6162,9	86,3	–	–	
		30 Min. sitzend	51,1	2667,5	37,8	5455,0	76,4	+ +	+ +	Varicen gefüllt
28 jähr. Livido racemosa, Lues	44,5	liegend	35,5	2321,2	52,1	3598,7	80,8	+	+	2 Tage später Cyanose fleckförmig
	45,5	30 Min. sitzend	36,6	2030,0	44,6	3201,9	70,3	+ +	+ +	

Tabelle 2. *Zirkulierende Blutmenge im Liegen und Sitzen. Abnahme um 100 — 400 ccm im Sitzen.*

Fall Nr.		Körpergew. kg	Körperstellung	Erythrocyten-Volumen (Hämatokrit) %	Plasmamenge ccm	Plasmamenge ccm pro kg	Blutmenge ccm	Blutmenge ccm pro kg	Makroskopische Veränderung der Beine (Cyanose)	Capillarmikroskop. Befund der Beine (Plexuserweiterung)	Bemerkungen
16	♂ 19 jähr. „Vasoneurose“	49,3	liegend	45,5	2564,2	43,2	4705,0	79,3	±	±	
			30 Min. sitzend	46,6	2436,6	41,0	4563,0	76,9	+	+	
17	♂ 25 jähr. Ulcus ventric.	67,0	liegend	47,2	2535,6	39,8	4802,3	71,6	+	+	
			30 Min. sitzend	48,3	2297,6	34,2	4444,4	66,3	++	++	
18	♀ 40 jähr. Klimakterische Fettsucht	88,0	liegend	35,5	2952,2	33,5	4577,1	52,0	++	++	
			30 Min. sitzend	35,0	2747,1	31,2	4226,4	48,0	+++	+++	
19	♂ 52 jähr. Neurolues	99,7	liegend	51,1	2725,0	27,3	5573,9	55,8	++	++	
		99,0	30 Min. sitzend	51,9	2518,9	25,4	5236,9	52,8	+++	+++	2. Bestimmung 2 Tage später
20	♂ 46 jähr. Aorteninsuffizienz, Mitralstenose. Dekompensiert	63,0	liegend	38,3	2899,9	46,0	4700,1	74,1	—	—	
			30 Min. sitzend	37,7	2842,9	45,1	4547,3	72,1	(+)	(+)	
21	♂ 34 jähr. Cholecystopathie	68,1	liegend	45,0	2847,5	41,8	5177,4	76,0	—	—	
			30 Min. sitzend	45,0	2642,3	38,8	4804,1	70,5	+	+	

Tabelle 3. *Zirkulierende Blutmenge im Liegen und Sitzen. Keine Veränderung der Blutmenge bei Lagewechsel.*

Fall Nr.		Körpergew.	Körperstellung	Erythrocyten-Volumen (Hämatokr.)	Plasmamenge		Blutmenge		Makroskopische Veränder. der Beine (Cyanose)	Capillarmikroskop. Befund der Beine (Plexuserweiterung)	Bemerkungen
		kg		%	ccm	ccm pro kg	ccm	ccm pro kg			
22	♂ 23 jähr. Migräne	57,0	liegend	47,2	2508,6	44,0	4751,1	83,3	—	—	
			30 Min. sitzend	46,6	2522,0	44,2	4722,9	82,8	—	—	
23	♂ 28 jähr. Morb. Raynaud	66,0	liegend	45,0	2437,8	36,9	4432,5	67,1	+	+	Spasmus u. Atonie d. Endcapillaren nebenein.
			30 Min. sitzend	46,1	2381,3	36,0	4418,1	66,9	+	+	
24	♀ 63 jähr. Nephrose	59,6	liegend	42,4	1927,0	32,3	3345,6	56,1	++	++	
			30 Min. sitzend	41,3	2019,0	33,8	3439,5	57,7	++	++	
25	♂ 38 jähr. Aorteninsuffizienz. Dekompensiert	51,0	liegend	45,5	2840,8	55,7	5212,6	102,2	—	—	Schwere Dyspn.
			30 Min. sitzend	45,5	2805,4	55,0	5147,5	100,9	—	—	Dyspnoe unverändert
26	♂ 64 jähr. Rheumat. Aorteninsuffiz. Annähernd kompens.	64,0	liegend	43,3	2400,8	37,5	4234,2	66,1	(±)	±	
			30 Min. sitzend	45,0	2407,9	37,6	4378,1	68,3	(±)	±	
27	♂ 64 jähr. Aorten- u. Mitralinsuffizienz. Dekompensiert	57,4	liegend	32,2	2729,3	47,5	4025,5	70,1	±	±	
			30 Min. sitzend	33,8	2691,1	46,8	4121,2	71,7	±	±	
28	♂ 46 jähr. Aorteninsuffizienz, Mitralstenose. Dekompensiert	64,5	liegend	36,6	3042,5	47,1	4798,9	74,4	—	—	
			30 Min. sitzend	36,6	2991,9	46,3	4719,3	73,1	—	—	

Tabelle 4. *Zirkulierende Blutmenge im Liegen vor und mit venöser Stauung beider Oberschenkel. Auftreten flächenhafter Cyanose an beiden Oberschenkeln mit Abnahme der zirkulierenden Blutmenge (Abnahme mehr als 300 ccm).*

Fall Nr.		Körpergew. kg		Erythrocyten-Volumen (Hämatokr.) %	Plasmamenge		Blutmenge		Makroskopischer Effekt der Stauung (Cyanose)	Capillarmikroskop. Effekt der Stauung (Plexuserw.)	Bemerkungen
					ccm	ccm pro kg	ccm	ccm pro kg			
29	♂ 13 jähr. Endokrine Entwicklungsstörungen	41,3	Vorher Nach 30 Min. Stauung	48,8 48,8	1986,3 1550,5	48,0 37,5	3894,7 3040,9	94,3 73,3	– + + +	– + + +	
30	♂ 14 jähr. Tachykardie nach Scharlach. „Vasoneurose“	47,3	Vorher Nach 30 Min. Stauung	47,2 46,6	1697,2 1569,3	35,8 33,1	3214,5 2920,1	67,9 61,7	+ + +	+ + +	
31	♂ 17 jähr. Subakute Glomerulonephritis	42,8	Nach 30 Min. Stauung 1 Std. später liegend	48,3 48,3	2098,4 3076,4	49,0 71,8	4043,1 5950,5	94,4 139,0	+ + + –	+ + + –	1. Bestimmung mit Stauung 2. Bestimmung ohne Stauung. Sehr zahlr. weite Endcapillaren
32	♂ 16 jähr. „Vasoneurose“	46,1	Vorher Nach 30 Min. Stauung	43,8 45,0	1860,4 1554,6	40,3 33,7	3321,1 2826,6	72,0 61,3	– + +	– + +	Puls 96 p. Min. Puls 87 p. Min.
33	♂ 36 jähr. Nierentbc.	56,2	Vorher Nach 30 Min. Stauung	38,8 38,8	2651,2 2443,9	47,1 43,4	4332,0 3993,3	77,0 71,0	– + +	– + +	
34	♂ 52 jähr. Aneurysma Aortae, Aorteninsuffiz. Mäßig dekompensiert	64,5	Vorher Nach 30 Min. Stauung	46,6 46,6	2735,1 2422,4	42,4 37,5	5121,9 4536,3	79,4 70,3	– + +	– + +	Puls 110 p. Min. Blutdruck 195/60 mm Hg Puls 120 p. Min. Blutdr. 185/110 mm Hg
35	♂ 38 jähr. Mitralinsuff. Kompensiert, nur bei stärkster Bewegung. Dyspnoe	69,7	Vorher Nach 20 Min. Stauung	46,3 46,3	2557,4 2137,8	36,6 30,6	4762,5 3981,0	68,3 57,1	+ + + +	+ + + +	Puls 48 p. Min. Blutdruck 120/85 mm Hg Puls 58 p. Min. Blutdruck 120/85 mm Hg
36	♂ 53 jähr. Aorteninsuffiz. Dekompensiert	66,0	Vorher Nach 30 Min. Stauung	46,1 43,8	3246,7 2919,2	49,0 44,2	6023,6 5195,2	91,2 78,7	– + + +	– + + +	Starke Dyspnoe Dyspnoe geringer
37	♂ 17 jähr. Mitralinsuff. Kompensiert	54,6	Vorher Nach 30 Min. Stauung	41,1 40,9	2436,5 2199,1	42,7 40,2	4136,7 3665,1	75,7 67,1	– +	– +	
38	♂ 49 jähr. Aortenstenose. Fast kompensiert	65,4	Vorher Nach 40 Min. Stauung	45,0 47,2	2799,0 2408,0	42,7 36,0	5089,1 4561,6	77,8 69,7	– + +	– + +	

Tabelle 5. *Zirkulierende Blutmenge vor und mit venöser Stauung beider Oberschenkel. Fälle mit geringem (> 300 ccm) oder fehlendem Stauungseffekt.*

Fall Nr.		Körpergewicht kg		Erythrocyten-Volumen (Hämatokrit) %	Plasmamenge ccm	Plasmamenge ccm pro kg	Blutmenge ccm	Blutmenge ccm pro kg	Makroskopischer Effekt der Stauung (Cyanose)	Capillarmikroskop. Effekt der Stauung (Plexuserweiterung)	Bemerkungen
40	♂ 53 jähr. Aorteninsuffizienz, Aortitis luica. Dekompensiert	71,1	vorher	41,1	3011,6	42,3	5113,1	71,9	+	+	Puls 65 p. Min. Arythmie. Dyspnoe
			nach 40 Min. Stauung	41,1	2866,6	40,3	4866,9	68,4	++	++	Puls 70 p. Min. Arythmie. Dyspnoe geringer
41	♂ 23 jähr. Chron. Streptokokkeninfekt	69,0	vorher	43,3	1995,5	28,9	3413,6	49,4	+	+	
			nach 30 Min. Stauung	43,3	1882,2	27,2	3213,8	46,5	++	++	
42	♂ 40 jähr. Mitralinsuffizienz. Kompensiert	79,0	vorher	37,7	2871,1	36,3	4608,6	58,3	(±)	(±)	
			nach 30 Min. Stauung	38,8	2852,2	36,1	4660,5	59,9	(±)	(±)	
43	♂ 17 jähr. Mitralinsuffizienz, Chorea min. Kompensiert	55,0	vorher	46,6	2238,0	40,6	4191,1	76,2	—	—	
			nach 1 St. Stauung	46,6	2194,5	39,9	4109,6	74,2	—	—	
44	♀ 64 jähr. Hypertonus	70,5	vorher	42,7	2672,2	37,9	4663,5	66,1	—	—	
			nach 30 Min. Stauung	41,1	2707,6	38,5	4600,7	65,2	—	—	
45	♂ 20 jähr. Chron. Nephritis	62,6	vorher	46,6	2252,2	35,9	4217,6	67,3	—	—	
			nach 1 St. Stauung	46,6	2279,5	36,4	4268,7	68,1	—	—	

Tabelle 6. *Die zirkulierende Blutmenge bei 25 Patienten mit flächenhafter Cyanose größerer Bezirke.*

Fall Nr.		Körpergew. kg	Erythrocyt. Mill. pro cmm	Erythrocyten-Vol. (Hämatokr.) %	Plasmamenge ccm	Plasmamenge ccm pro kg	Blutmenge ccm	Blutmenge ccm pro kg	Bemerkungen
6	♀ 30 jähr. Mob. Raynaud. Akrocyanose.	54,0	—	40,5	1839,8	34,0	3092,2	57,2	*liegend.* Cyanose der Beine und Arme. Weite subpapilläre Plexus.
46	♀ 19 jähr. Cyanose. Capillarbetriebsstörung.	68,5	5,0	44,4	1722,8	25,1	3098,6	45,2	*sitzend.* Starke Cyanose der Extremitäten und des Gesichts. Sehr stark erweiterte subpapilläre Plexus an Armen, Beinen und Gesicht. Atonie der Plexus.
23	♂ 28 j. Morb. Raynaud. Cyanose.	66,0		45,0	2437,8	36,9	4432,5	67,1	*liegend.* Cyanose der Arme und Beine. Erweiterte subpapilläre Plexus im Liegen und Sitzen. Weite Endcapillaren. Keine Atonie (vgl. Tab. Nr. 3).
47	♂ 35 jähr. Ulc. duodeni. Cyanose. („Vasoneurose".)	59,0	5,6	54,4	1734,9	29,4	3804,7	64,4	*liegend.* Cyanose der Beine und Hände. Erweiterte subpapilläre Plexus. Dysergie der Endcapillaren. Atonie beider Capillargebiete.
41	♂ 23 jähr. Chron. Streptokokkeninfekt. Cyanose.	69,0		43,3	1995,5	28,9	3413,6	49,4	*liegend.* Cyanose der Beine und Arme. Erweiterte subpapilläre Plexus. Geringe Atonie der Plexus, stärkere der Endcapillaren (vgl. Tabelle Nr. 5).
48	♂ 61 jähr. Morb. Paget. Cyanose.	53,6		43,3	2073,3	38,6	3656,6	68,2	*liegend.* Cyanose der Extremitäten, besonders bei Kälte. Weite subpapilläre Plexus, weite Endcapillaren.
18	♀ 40 jähr. Klimakt. Fettsucht. Cyan.	88,0	—	35,0	2952,2	33,5	4577,1	52,0	*liegend.* Cyanose der Beine, Hände, des Gesichts und Rumpfs. Erweiterte subpapilläre Plexus. Weite Endcapillaren. Geringe Atonie (vgl. Tab. Nr. 2).
49	♀ 57 jähr. Hypertonus. Kompens.	78,0		51,6	1424,9	18,2	2944,1	37,7	*sitzend.* Starke Cyanose der Extremitäten und des Gesichts. Weite subpapilläre Plexus und weite Endcapillaren. Varicen, Venektasien. Blutdruck 160/100 mm Hg.
42	♂ 40 jähr. Mitralinsuffiz. Geringe Dekompensation.	79,1		38,8	2781,7	35,1	4545,3	57,4	*liegend.* Geringe Oedeme der Unterschenkel. Dyspnoe. Leberstauung. Cyanose der Beine und des Rumpfes. Erweiterte subpapilläre Plexus.
24	♀ 63 jähr. Nephrose. [illegible]	59,6		42,4	1927,0	32,3	3345,6	56,1	*liegend.* [illegible]

51	♂ 60 jähr. Hypertonus. Emphysem.	72,1		53,3	2045,7	28,3	4380,5	60,7	*liegend.*	Leicht dekompensiert. Dyspnoe. Cyanose an Beinen und Rumpf. Bronchitis. Erweiterte subpapilläre Plexus. Blutdruck 175/95 mm Hg.
52	♂ 54 jähr. Hypertonus, Emphysem. Paralysis agitans.	74,5		50,5	2308,6	30,9	4663,9	62,5	*liegend.*	Leicht dekompensiert. Dyspnoe. Starke Bronchitis. Cyanose der Extremitäten und des Rumpfes. Erweiterte subpapilläre Plexus. Blutdruck 155/100 mm Hg.
		73,2		52,2	2211,6	30,2	4626,8	63,2	*liegend.*	2 Tage später. Gleicher Befund.
		74,0		49,4	2040,3	27,5	4032,2	54,4	*liegend.*	4 Wochen später. Nach Behandlung mit Bulb. Scillae. Bronchitis geringer. Cyanose an Extremitäten und Rumpf noch ausgeprägter.
53	♂ 55 jähr. Aorteninsuffizienz. Aortitis luica. Dekompensiert.	70,9		42,7	2587,8	36,4	4516,2	63,6	*liegend.*	Nach Behandlung mit Digitalis. Ausgedehnte flächenhafte Cyanose der Beine. Geringe Ödeme. Dyspnoe. Erweiterte subpapilläre Plexus.
		67,9		40,5	2379,4	35,1	3999,0	59,1	*liegend.*	Nach Weiterbehandlung mit Digipurat. Starke Cyanose. Dyspnoe bei Bewegungen. Weite subpapilläre Plexus an Beinen und Rumpf.
54	♂ 51 jähr. Mitralinsuffiz. Schwer dekompensiert.	68,5		46,6	2374,3	34,6	4446,4	64,9	*liegend.*	Allgemeine starke Cyanose. Schwere Dyspnoe. Puls klein, weich. 95 p. Min. Blutdruck 95/55 mm Hg. Überall erweiterte subpapilläre Plexus.
55	♀ 61 jähr. Strumaretrost. Dekomp.	73,5	6,0	55,0	2202,9	29,9	4895,3	66,6	*liegend.*	Starke allgemeine Cyanose. Dyspnoe. Stauungsorgane. Erweiterung der subpapillären Plexus.
56	♂ 48 jähr. Hypertonus dekompens. Emphysem.	88,5		50,0	2112,2	23,8	4224,5	47,7	*liegend.*	Stärkste Dyspnoe. Cyanose des Gesichts, Rumpfs und der Beine. Keine Ödeme. Erweiterte subpapilläre Plexus. Bronchitis.
57	♂ 48 jähr. Hypertonus dekompens.	103,0		46,6	2483,4	24,1	4650,6	45,1	*liegend.*	Dyspnoe. Cyanose an Rumpf und Beinen. Geringe Ödeme beider Beine. Erweiterung der subpapillären Plexus.
58	♂ 58 jähr. Diabet. mell. Fetts. Myodegeneratio cordis Dekompensiert	124,0	—	56,6	3027,6	24,4	6976,2	56,2	*liegend.*	Cyanose der Extremitäten und des Gesichts. Dyspnoe. Erweiterte subpapilläre Plexus. Emphysem und Bronchitis.

Tabelle 6 (*Fortsetzung*).

Fall Nr.		Körpergew. kg	Erythrocyt. Mill. pro ccm	Erythrocyten-Vol. (Hämatok.) %	Plasmamenge		Blutmenge		Bemerkungen
					ccm	ccm pro kg	ccm	ccm pro kg	
59	♂ 51 jähr. Hypertonus. Dekompens.	92,8	4,6	41,1	2917,8	31,4	4933,8	53,3	*liegend.* Cyanose der Extremitäten und des Gesichts mit weiten subpapillären Plexus und weiten Endcapillaren. Bronchitis.
60	♂ 49 jähr. Roter Hypertonus.	88,3	5,0	50.5	2484,7	28,2	5019,6	56,8	*liegend.* Extremitäten, Rumpf, Gesicht blaurot mit stark erweiterten Endcapillaren und subpapillären Plexus.
		84,0	5,5	52,5	2476,4	29,4	5213,4	62,0	*liegend.* 2 Monate später. Cyanose etwas geringer, sonst Befund unverändert.
19	♂ 52 jähr. Neurolues.	95,0	4,8	44,4	2147,4	22,6	3862,3	40,6	*liegend.* 19. III. 26. Gesicht, Extremitäten, Rumpf blaurot. Überall stark erweiterte subpapilläre Plexus.
		99,7	6,2	51,1	2725,6	27,3	5573,9	55,8	*liegend.* 7. I. 27. Gesicht, Extremitäten, Rumpf schwächer blaurot als bei der früheren Untersuchung. Subpapillare Plexus noch weit, aber deutlicher enger als am 19. III. 26.
62	♀ 20 jähr. Angebor. Pulmonalstenose mit Septumdefekt.	50,0	8,2	77,2	690,5	13,4	3028,7	59,1	*liegend.* 21. VI. 1926. Stärkste allgemeine Cyanose mit Erweiterung der Plexus (vgl. Blumenfeldt und Wollheim, Klin. Wochenschrift 1927 Nr. 9).
		54,3	11,0	83,2	536,6	9,8 (!)	3194,0	58,7	*liegend.* 19. V. 1927. Stärkste allgemeine Cyanose. Befund noch schlechter als vor 1 Jahr. Dyspnoe.
63	♂ 49 jähr. Pulmonalstenose.	59,7	6,9	72,2	1083,5	18,1	3897,7	65,3	*liegend.* Starke allgemeine Cyanose mit Einwirkung der Plexus.
64	♂ 60 jähr. Perikarditis. Sklerose der Art. Pulmonalis, bes. der kleineren	88,3		66,6	2374,0	26,8	7107,9	80,4	*liegend.* Starke allgemeine Cyanose, bes. d. Rumpfes und Gesichts mit erweiterten subpapillären Plexus. Dyspnoe.
		80,6		62,7	2633,3	32,6	7060,2	87,5	*liegend.* 14 Tage später. Nach Behandlung bes. mit

Nur in einem Fall (Nr. 64), der eine erhebliche Cyanose bei Kreislaufs-dekompensation infolge einer Sklerose der Pulmonalarterie und insbesondere der kleineren Pulmonalarterienäste und einer Perikarditis zeigte, wurde ein relativ hoher Wert gefunden. Jedoch wurde in diesem Fall bei der Sektion ein stark regeneratorisches Knochenmark in allen Röhrenknochen nachgewiesen, so daß wohl die Annahme einer echten Vermehrung der Blutmenge zu Recht besteht.

Man muß sich jedenfalls vergegenwärtigen, daß die letztgenannten Untersuchungen an Patienten mit lange bestehender flächenhafter Cyanose nicht unter so klaren Bedingungen erfolgen, wie die kurzfristigen Versuche mit künstlicher Erzeugung der Cyanose. Es könnten kompensatorische Maßnahmen durchaus das Bild verwischen. Um so beachtenswerter scheint es uns für die klinische Bewertung der Befunde, daß nur 1 Fall von 25 außerhalb des Rahmens der zu erwartenden niedrigen Werte liegt.

Die in diesem Abschnitt dargestellten Untersuchungen zeigen also zunächst *im kurzfristigen Versuch, bei künstlich hervorgerufener Cyanose, stets eine Abnahme der zirkulierenden Blutmenge,* deren Grad dem Ausmaß der makroskopisch und mikroskopisch wahrnehmbaren Cyanose entspricht. Weiterhin findet man auch *bei lange bestehender ausgsdehnter Cyanose* infolge verschiedenster kardiovasculärer Erkrankungen in der Regel *weit unternormale oder an der unteren Grenze der Norm liegende zirkulierende Blutmengen.*

V.

Die angeführten Untersuchungsergebnisse erscheinen geeignet, das Verständnis einer Reihe von Beobachtungen amKrankenbett bei Patienten mit Cyanose zu fördern.

O. Müller[48—49] und seine Schüler, besonders *Parrisius*[52] haben das Krankheitsbild der Vasoneurose vor allem auf Grund capillarmikroskopischer Befunde charakterisiert. Sie finden eine Dysergie im Capillarbild, ein Nebeneinander von Spasmus und Atonie. Überblickt man ein größeres Material von capillarmikroskopischen Beobachtungen, so ist das spastisch-atonische Bild auffallend häufig. Innervationsstörungen der Capillaren als Ursache dieser Erscheinung heranzuziehen, scheint uns nicht geboten. Vor allem sind unsere Kenntnisse über die Innervation der Capillaren noch keineswegs gesichert. Bisher sind nur die Capillaren begleitende Nerven nachgewiesen, nicht aber eine motorische Innervation sichergestellt (vgl. *Tannenberg*[70—71], *Stöhr*[68]). Nach *Tannenberg* sind die bisher an den Capillaren nachgewiesenen Nerven am wahrscheinlichsten als zentripetal leitende Bahnen aufzufassen. Ferner erscheinen als Ursache gerade für eine Dysergie, bei der nebeneinanderliegende Capillaren weitgehend verschieden sind — und auch verschieden

auf Reize reagieren können — weniger eine abweichende Innervation als humorale Störungen lokaler Natur verständlich. Dies um so mehr als gerade die Capillaren der Ort im Kreislauf sind, wo sich die Einflüsse von seiten der Gewebe — von der Protoplasmadynamik im Sinne von *Fr. Kraus*[38] — geltend machen können. Wir glauben daher, daß es rat samer ist, nicht von vornherein eine Innervationsstörung zu präju dizieren, sondern zunächst *die Beschreibung der Betriebsstörung de Capillaren in den Mittelpunkt der Betrachtung zu stellen.* Wir folgen dami den Gedankengängen, die für andere Krankheitsbilder von *G. v. Berg mann*[5—6] mehrfach entwickelt wurden (Betriebsstörungen der Arteriolen — Hypertonus —, Betriebsstörungen der extrahepatischen Gallenwege Magenneurosen). So erscheint es uns möglich, einzelne Betriebsstö rungen der Capillaren mit charakteristischen Befunden und typischem Beschwerdenkomplex abzugrenzen. Es soll hier auf diese Fragen nicht weiter eingegangen werden. Nur die cyanotische Form der Capillar betriebsstörung bedarf hier einer genaueren Besprechung.

Wir finden dieses Krankheitsbild vor allem bei jungen Mädchen und Frauen zwischen dem 13. und 30. Lebensjahr. Der Beginn der Störungen wird fast in allen Fällen in die Zeit der Menarche verlegt. Kurz vorher oder nachher begann die cyanotische Verfärbung der Beine und Arme, besonders der Unterschenkel, der Dorsalseite der Oberarme und der Hände und Füße. Fast in allen Fällen finden sich Störungen der Menstruation in verschiedenster Form. Häufig ein später Beginn, unregelmäßiges Auftreten, besonders starke oder besonders schwache Blutungen. Dabei neigen die meisten dieser Patienten zur Fettsucht. In einzelnen Fällen sahen wir auch extreme Magerkeit.

Die Klagen der Kranken berichten neben den genannten Störungen vor allem von leichter Ermüdbarkeit bei im Sitzen oder Stehen aus geführter Arbeit. Bei raschem Aufstehen kann es zum Auftreten von Schwindel, bisweilen auch von Ohnmachtsanfällen kommen. Häufig sind migräneartige Kopfschmerzen vorhanden. Diese Zustände können in manchen Fällen bis zu menièreähnlichen Bildern gesteigert sein

Im einzelnen können uns intelligente Patientinnen, die sich gut beobachten können, viel Charakteristisches berichten. So gab eine Studentin an, daß sie bei der Arbeit im Kolleg oder auf der Bibliothek außerordentlich leicht müde werde. Könnte sie aber zu Hause liegend arbeiten, spüre sie nichts von dieser Ermüdbarkeit. Es fiel ihr ferner auf, daß beim raschen Laufen, z. B. morgens ins Kolleg, die blaue Fär bung der Hände und Arme verschwand. Sobald sie aber saß, wurden die Arme und Hände wieder blau, sie spürte eine Spannung und ein Schweregefühl in den Beinen. Jetzt machte es ihr bald Schwierigkeiten ihre Aufmerksamkeit zu fixieren. Bei sportlicher Betätigung dagegen war diese Patientin äußerst leistungsfähig. Dieses Verhalten ist typisch

lle diese Patienten, so leicht sie auch im Stehen oder Sitzen ermüden, nd bei körperlicher Bewegung recht leistungsfähig — hierbei wird öchstens durch stärkere Grade von Fettsucht eine Grenze gezogen.

Die Untersuchung dieser Kranken zeigt an den Capillaren die der yanose entsprechende Erweiterung der subpapillären Netze. Die lexuserweiterung kann eine reine Atonie zeigen. Häufiger ist aber auch ei horizontaler Lage noch eine Cyanose vorhanden, die nur beim Senken er Extremitäten weit stärker wird. Die Endcapillaren sind dabei eit oder eng, oft auch nebeneinander in auffallender Differenz weit nd eng, wie es von *O. Müller*[48] besonders hervorgehoben wurde. Die leichen Patientinnen sind es, bei denen besonders von *Bettmann*[7—8] auch ie Capillaraneurysmen — Scheitelsäckchen — beobachtet wurden. uch lokale aneurysmenähnliche Erweiterungen an den Plexus kommen or.

Die Grundumsatzbestimmung ergibt meist normale, selten erniedrigte Verte. Die Untersuchung des Kreislaufs zeigt für Puls und Blutdruck äufig Differenzen im Liegen und Stehen. Die Pulszahl steigt oft um 0—20 Schläge pro Minute beim Stehen (orthostatische Tachykardie, *Robinson*[58], *Vaquez* und *Esmein*[74], *Wenckebach* und *Winterberg*[80]). Den leichen Anstieg der Pulszahl konnten wir auch bei einem Teil der Stau- ngsversuche beobachten (s. Tab. 4). Der Blutdruck ist, im Liegen emessen, meist an der unteren oder oberen Grenze der Norm (90 oder 30 mm Hg max.). Mittelwerte sind auffallend selten. Der arterielle lutdruck wird im Stehen häufig um 10—30 mm Hg niedriger gefunden ls im Liegen (vgl. *John*[34], *Waldvogel*[77], *Reinhardt*[57], *Bürger*[12], *Schott* nd *Spatz*[62]). Die Herzgröße scheint, soweit die Röntgendurchleuchtung in Urteil darüber erlaubt, im Stehen meist abzunehmen. Die Beine nd in der Regel dick, die Haut an ihnen teigig; häufig findet man nach ngerem Stehen Ödeme. Die Untersuchung der zirkulierenden Blut- ienge zeigt, entsprechend der Zunahme der Cyanose, bei herabhängen- en Beinen eine erhebliche Verminderung.

Die Klagen der Kranken wie die angeführten Veränderungen am reislaufsystem beim Stehen und Liegen werden durch die in den vorher- ehenden Abschnitten für die Cyanose entwickelten Anschauungen erständlich. In dem Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens ist das ersacken von erheblichen Mengen Blut in die cyanotischen Bezirke ı stellen. Die Folge davon anämische Zustände anderer Körpergegen- en, vor allem des Gehirns, sowie Ernährungsstörungen der Gewebe.

Die Zunahme der Cyanose unter dem Einfluß der Schwerkraft läßt ch als mangelnde Anpassung an die aufrechte Körperhaltung bezeich- en. Es ergeben sich so möglicherweise Beziehungen zur Entstehung es varikösen Symptomenkomplexes, wie er besonders in den Arbeiten on *Klapp*[36], von *Magnus*[45—46], *Frey*[22] u. a. aufgefaßt wird. Gegen die

obengenannte Auffassung von *Erben*[21], daß die Cyanose der Peripheri
durch eine Venenkontraktion bedingt sei, lassen sich gerade die Befund
dieses Krankheitsbildes anführen. So richtig es ist, daß wir bei de
Cyanose auch in diesen Fällen enge subcutane Venen finden, so weni
wird doch der Wechsel der Cyanose, der doch hier ein hervorstehende
Befund ist, begreiflich. Eine stärkere Kontraktion, z. B. der Beinvene
beim Stehen, würde kaum möglich erscheinen (vgl. *Kauffmann*[35]

Für die Pathogenese der Cyanose, die wir als primäre Capillarbetriebs
störung in den Mittelpunkt dieses Krankheitsgeschehens stellen möchten
weist gerade in diesen Fällen viel auf hormonale Störungen von seite
der Ovarien hin. Es ist das Auftreten der Symptome mit der Menarch
und die Häufigkeit menstrueller Anomalien betont worden.

Besonders schön zeigte der Fall einer 32jährigen Patientin dies
Beziehung: es trat hier nur 1—2 Tage vor der Menstruation beginnen
und bis zum Ende der Menstruation anhaltend eine Cyanose beide
Beine auf. Im Intervall war nichts von Capillarstörungen nachweisbar
Auf die therapeutischen Versuche, die aus diesen Beobachtungen folgten
wird später in anderem Zusammenhang einzugehen sein. Hier kam e
nur darauf an, eine bestimmte, durch die Cyanose charakterisiert
Capillarbetriebsstörung im Zusammenhang mit dem daraus folgende
allgemeinen Beschwerdenbild darzustellen.

VI.

Anders in ihrer Pathogenese, anders in ihrer funktionellen Bedeutun
ist die Cyanose, die wir bei den verschiedenen kardio-vasculären Er
krankungen und bei pulmonal bedingten Störungen des O_2-Austausche
finden.

Die stärksten Grade von derartiger Cyanose kommen bei angeborene
Pulmonalstenose zur Beobachtung. In zweiter Linie stehen dann di
seltenen Fälle von Pulmonalsklerose und weiter vor allem die Mitral
fehler. Dazu kommen die primären Störungen der Lungenzirkulation
wie wir sie bei der Pneumonie oder beim Emphysem beobachten können
Hierher gehört auch die Cyanose in erheblichen Höhen, deren genauer
Kenntnis wir vor allem *Barcrofts*[1] Untersuchungen verdanken.

Die klinische Beobachtung läßt erkennen, daß bei den krankhafte
Zuständen im Kreislauf vor allem diejenigen zu starker flächenhafte
Cyanose führen, bei denen eine mehr oder weniger erhebliche Störun
im Lungenkreislauf anzunehmen ist; sei es eine Verlangsamung, sei e
eine Erschwerung des Ab- oder Zuflusses im Lungenkreislauf. Se
den Untersuchungen von *Lundsgaard*[40—44] bei der Pneumonie und se
den Beobachtungen von *Barcroft*[1] im Hochland von Peru ist die verri
gerte O_2-Sättigung im arteriellen und Capillarblut bei Cyanose siche
gestelit. Aber allein aus der mehr oder weniger venösen Farbe des Blut

kann die Cyanose nicht erklärt werden, darauf wurde bereits von *Plesch*[56] hingewiesen. Vor allem ist auch die Cyanose bei den obengenannten Krankheitsbildern stets durch die typische Erweiterung der subpapillären Capillarplexus charakterisiert.

Sogar aus sehr schönen Beobachtungen, die *Barcroft*[1] in seinem Buch beschreibt, geht diese Bedeutung der Capillarplexus hervor, ohne daß *Barcroft*[1] selbst daran gedacht hätte, ein anderes Moment als den O_2-Mangel und die dadurch bewirkte dunkle Blutfarbe für die Erklärung der Cyanose heranzuziehen. *Barcroft* berichtet, daß die Cyanose im Hochland sich bei vorher blassen Menschen weit geringer ausbildete als bei vorher rötlicher Hautfarbe. Ferner beschreibt er ausführlich einen Ingenieur, der im Hochland untersucht cyanotisch war und mit dem er nach Lima hinunterreiste. Dabei wurde die Gesichtsfarbe hellrosig, „wie bei einem Kinde“. Ferner zeigten bei den Eingeborenen die Kinder die intensivste Cyanose. Alle diese Beobachtungen können als Stütze für unsere Auffassung der Bedeutung der Plexuserweiterung herangezogen werden. Denn sie zeigen, daß die vorher vorhandene Capillardurchblutung der Haut (Blässe oder Röte) eine Rolle spielt: auf eine mögliche anatomische mehr oder weniger starke Präformierung der subpapillären Plexus wurde bereits bei dem verschiedenen Ausfall der Versuche, durch Lageänderung oder durch Stauung eine Cyanose zu erzeugen, hingewiesen. Daß bei den Kindern die Cyanose besonders stark wurde, läßt sich ebenfalls aus den im I. Abschnitt angeführten Tatsachen (S. 249) verstehen. So finden sich auch in der Klinik die stärksten Grade von Cyanose bei der angeborenen Pulmonalstenose, bei der die Ausbildung der Cyanose schon bei fetalem Zustand des Capillarsystems beginnt.

Die herabgesetzte O_2-Sättigung im arteriellen Blut mit ihren möglichen Folgen (Säurenanhäufung) möchten wir deshalb nur als pathogenetischen Faktor werten. Die O_2-Verminderung kann auch bei Herzfehlern mit Cyanose, wie sie oben genannt wurden, vorkommen. Eine erhebliche Herabsetzung der arteriellen O_2-Sättigung wurde z. B. bei einem der in Tab. 6 genannten Falle (Nr. 61), einer Pulmonalsklerose, von Herrn Dr. *Kroetz* gefunden. (O_2-Sättigung 71%, CO_2-Spannung 64,8 mm Hg im arteriellen Blut.) Wie die blaucyanotische Farbe der Haut durch das Zusammenwirken einer Reihe von Faktoren entstehen mag, wird im nächsten Abschnitt dargestellt werden.

Funktionell wichtig ist die *flächenhafte Cyanose dieser Fälle* vor allem *durch die Verminderung der zirkulierenden Blutmenge.*

Die alte klinische, ja eigentlich primitiv-menschliche Erfahrung, daß viele Patienten mit Kreislaufsdekompensation im Sitzen mit herabhängenden Beinen weniger dyspnoisch sind und sich wohler fühlen,

findet so ihre Erklärung. Der Vorteil des Sitzens ist stets nur bei de Patienten nachweisbar, bei denen es wirklich zu einer Aufnahme vo Blut in die Plexus der unteren Extremitäten kommt (Fälle Nr. 7, 9, 10 11, 12 der Tab. 1). Fälle, bei denen das Auftreten der Cyanose unte diesen Bedingungen fehlt, so häufiger gerade Aorteninsuffizienzen spüren im Sitzen keine Besserung (Fälle Nr. 24—27 der Tab. 3) Eine gleichartige Beeinflussung der Dyspnoe kann beim Anlegen vo Stauungsbinden an beiden Oberschenkeln beobachtet werden, wenn di Stauung zu erheblicher Cyanose führt (Fälle Nr. 33 und 35 der Tab. 4 Dieses Verfahren wurde ja schon von *Plaskuda*[54], *Tabora*[69] u. a. al unblutiger Aderlaß angegeben.

Diese Beobachtungen veranlaßten uns, auf die Beziehungen zwische Kreislaufsdekompensation und zirkulierender Blutmenge überhaup das Augenmerk zu richten. Über die ausgedehnten Untersuchunge dieser Frage wird an anderer Stelle (*Wollheim*[82]) berichtet werden. E ist festzustellen, daß für die Herzarbeit jedenfalls die zirkulierend Blutmenge nicht gleichgültig ist. Die Menge Flüssigkeit, die im Kreis lauf bewegt werden muß, stellt einen ebenso bedeutungsvollen Fakto dar, wie etwa die Widerstände der peripheren Gefäße oder das Schlag volumen.

Die Verminderung der zirkulierenden Blutmenge schien in den oben genannten Fällen als günstig für den Kreislauf. Andererseits kann abe die Abnahme der Blutmenge bei allgemeiner flächenhafter Cyanos so hochgradig werden, daß durch das geringe Volumen zirkulierende Erythrocyten der O_2-Transport nicht mehr genügend erfolgt. Es ha sich dann in der O_2-Versorgung, denkt man an den O_2-Mangel al pathogenetisches Moment der Cyanose, ein Circulus vitiosus heraus gebildet.

Diese *Form des Versagens des Kreislaufs* ist relativ selten be Vitien (Fall Nr. 54, Tab. 6) und beim Hypertonus (Fälle Nr. 50 55—59 der Tab. 6). Es ist die typische Form der kardio-vasculäre Dekompensation bei der Lobärpneumonie und bei den Infektions krankheiten, insbesondere bei schwerer toxischer Grippe, z. B. mi Bronchiolitis oder Bronchopneumonie. Gerade in letzteren Fällen is auch klinischen Vorstellungen schon das Verbluten in die Peripheri geläufig. Bei diesem Verbluten in die Peripherie kann die Aufnahm von Blut, das der Zirkulation entzogen wird, zweifellos auch i anderen Organen erfolgen. Hier ist vor allem an die Mesenterial gefäße, die Leber, die Milz (*Barcroft*[2—4]) zu denken. Die subpapil lären Plexus der Haut wurden nur gemäß dem Gegenstand unsere Untersuchungen als ein der direkten Beobachtung zugängliches, rech ausgedehntes Organ vorangestellt.

VII.

Die Beobachtungen und Untersuchungen der vorhergehenden Abschnitte lassen jetzt den Versuch wagen, das Bild der Cyanose schärfer zu umreißen.

Für das Auftreten der cyanotischen Hautfarbe ist die Erweiterung der subpapillären Capillarplexus als erste Bedingung voranzustellen. Als weitere die blaue Farbe verstärkende Faktoren sind zu nennen: 1. eine relative Vermehrung der Erythrocyten im Blut der erweiterten Plexus; 2. eine Abnahme der O_2-Sättigung in diesem Capillarblut (*Lundsgaard*[40—44]). Diese Verminderung des O_2-Gehaltes kann entweder rein lokal durch vermehrte O_2-Abgabe infolge der Strömungsverlangsamung in den Plexus oder durch Einstrom von arteriellem Blut mit schon herabgesetzter O_2-Sättigung bedingt sein.

Als für die Pathogenese wesentliche Faktoren sind humorale Einflüsse auf die Weite der Plexus anzusehen, und zwar einerseits Störungen der Inkrete des Ovariums und möglicherweise der Hypophyse, andererseits die herabgesetzte O_2-Sättigung im arteriellen und capillären Blut selbst oder ihre Folgen (Säurenanhäufung, vgl. *Eppinger*[20]). Die funktionelle Bedeutung der Cyanose ist nur bei der geringen Cyanose der äußersten Akra (Zehen, Finger, Lippen) auf rein lokale Ernährungsstörungen der Gewebe beschränkt. Bei der flächenhaften Cyanose größerer Hautflächen dagegen beruht die Bedeutung der Cyanose auf der Entziehung mehr oder weniger großer Mengen von Blut aus der raschen Zirkulation. Diese Verringerung der zirkulierenden Blutmenge kann bei Fällen von cyanotischer Form der Capillarbetriebsstörung zu mancherlei krankhaften Störungen der Blutverteilung führen. Sie kann bei kardio-vasculären Erkrankungen ein günstiges Moment darstellen, durch eine Verringerung der Herzarbeit, die zur Besserung der Dyspnoe im Sitzen führt. Sie kann andererseits bei sehr starker Abnahme der Blutmenge und damit des O_2-transportierenden Volumens der Erythrocyten zur schwersten Form des Versagens des Kreislaufs führen. Dieser Typus der Dekompensation ist selten bei Vitien und beim dekompensierten Hypertonus, häufig dagegen bei Lobärpneumonie und schweren toxischen Infektionskrankheiten.

Diese Untersuchungen zum Problem der Cyanose unternahmen es, in den Mittelpunkt der Betrachtung die *functio laesa* an einem bestimmten Capillarabschnitt, *an den subpapillären Plexus*, zu stellen. Davon ausgehend wurde versucht, die funktionelle Bedeutung der Cyanose für den Gesamtkreislauf zu verstehen und so einen Beitrag zur „funktionellen Pathologie" des Kreislaufs zu geben.

Zusammenfassung:

1. Als anatomisches Substrat der Cyanose wird eine Erweiterung de subpapillären venösen Capillarplexus der menschlichen Haut gefunden

2. Diese subpapillären Capillarnetze sind ein funktionell von de Endcapillaren zu trennendes Capillargebiet: bei ihrer Erweiterung wir das in ihnen enthaltene Blut der allgemeinen raschen Zirkulation ent zogen.

3. Diese Anschauung kann bewiesen werden:

a) durch unmittelbare Beobachtung des Strömungstypus in de Netzen;

b) durch Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge bei Erzeugung flächenhafter Cyanose beider Beine durch Herabhängenlassen beim Sitze oder durch venöse Stauung.

4. Bei erweiterten subpapillären Plexus wird das in ihnen enthalten Blut relativ reicher an Erythrocyten, wahrscheinlich infolge vermehrte Flüssigkeitsaustrittes aus der Blutbahn. Dieser Faktor ist ebenfalls fü die cyanotische Hautfarbe als begünstigend heranzuziehen.

5. Als pathogenetische Ursachen für die Erweiterung der Plexus bei der Cyanose können humorale Einflüsse gelten, und zwar wahrscheinlich einerseits inkretorische Störungen von seiten der Ovarien und Hypophyse, andererseits verminderte O_2-Sättigung des arteriellen und capillären Blutes mit allen ihren Folgen (lokale Säurenanhäufung). Letztere, mit ihrer dunkleren venösen Blutfarbe, wirkt als drittes Moment bei dem Entstehen der cyanotischen Hautfarbe mit.

6. Das Krankheitsgeschehen bei der cyanotischen Form der Capillarbetriebsstörung wird unter dem Gesichtspunkt der fehlerhaften Blutverteilung im Kreislauf zu verstehen gesucht.

7. Bei Kreislaufskranken oder bei Patienten mit Störungen des Gasaustausches in den Lungen kann die flächenhafte Cyanose einerseits durch Verringerung der zirkulierenden Blutmenge ein günstiges Moment darstellen (Abnahme der Dyspnoe bei herabhängenden Beinen), andererseits kann sie bei zu hochgradiger Verringerung der Blutmenge zu schwersten Form des Versagens des Kreislaufs führen.

Literatur.

[1] *Barcroft*, The respiratory function of the blood. Cambridge 1914. Deutsch von *W. Feldberg*. Springer 1927. — [2] *Barcroft*, Journ. of physiol. **60**, 443. 1925. — [3] *Barcroft*, Lancet **208**, Nr. 7, S. 319. 1925; **210**, Nr. 11, S. 544. 1926. — [4] *Barcroft*, Naturwissenschaften 1925, Nr. 16, S. 325; 1926, Nr. 35, S. 797. — [5] *v. Bergmann, G.* Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1925. — [6] *v. Bergmann, G.*, Dtsch. med. Wochenschr 1927, Nr. 30, S. 1247; Nr. 31, S. 1306. — [7] *Bettmann*, Klin. Wochenschr. 1926 Nr. 44, S. 2066. — [8] *Bettmann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1927, Nr. 5, S. 179. — [9] *Bier, A.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **147**, 256 u. 444. 1897; **153**

306 u. 434. 1898. — [10] *Bier, A.*, Münch. med. Wochenschr. 1923, S. 104. — [11] *Blumenfeldt* und *Wollheim*, Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 9, S. 396. [14] *Doxiades* und *Potozky*, Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 28, S. 1326. — [15] *Ebbecke*, Ergebn. d. Physiol. **22**, 401. 1923. — [16] *Ebbecke*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **169**, 1. 1917. — [17] *Ebbecke*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 37/38, S. 1725. — [18] *Ebbecke*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **199**, 197. 1923. — [19] *Ebbecke*, Zentralbl. f. Physiol. **28**, 725. 1914. — [20] *Eppinger*, Das Versagen des Kreislaufs. Monographie. Springer 1927. — [21] *Erben, S.*, Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 2, S. 33. — [22] *Frey*, Med. Klinik 1925, Nr. 31. — [23] *Fröhlich* und *Zak*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **42**, 41. 1924. — [24] *Goldschmidt, S.*, und *A. B. Light*, Americ. journ. of physiol. **73**, 173. 1925. — [25] *Hagen*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**, 504. 1922. — [26] *Heimberger*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **53**, 107. 1926. — [27] *Henderson*, Americ. journ. of physiol. **31**, 352. 1913; **42**, 489; **46**, 533. 1918. — [27a] *Henderson* und *Haggard*, Americ. journ. of physiol. **73**, 1925. — [28] *Holland* und *Meyer*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 42, S. 1191. — [29] *Jacobj, W.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **86**, 49. 1920. — [30] *Jacobj, W.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **88**, 333. 1921. — [31] *Jaensch, W.*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 35, S. 1101. — [32] *Jaensch, W.*, und *Wittneben*, II. Kongreß für Heilpädagogik. München 1924. S. 131. — [33] *Jaensch, W.*, und *Wittneben*, Zeitschr. f. Kinderforsch. **32**, 359. 1927. — [34] *John*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **93**, 542. 1908. — [35] *Kauffmann, Fr.*, Handbuch der Physiologie von Bethe-Bergmann. Bd. VII, 2. — [36] *Klapp*, Arch. f. klin. Chir. **127**. 1923. — [37] *Krogh*, Anatomie und Physiologie der Capillaren. Monographie. Deutsch von *Ebbecke*. Springer 1924 (siehe dort weitere Literatur). — [38] *Kraus, Fr.*, Insuffizienz des Kreislaufs in Kraus-Brugschs Handbuch. Bd. IV. — [39] *Lindhard*, Skandinav. Arch. f. Physiol. **30**, 395. 1913; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **101**, 233. 1915. — [40] *Lundsgaard, Chr.*, und *E. Möller*, Journ. of exp. med. **36**, 559. 1922. — [41] *Lundsgaard, Chr.*, und *D. D. van Slyke*, Proc. of the anat. acad. of sciences (U. S. A.) 8, Nr. 9, S. 280. 1922 (Kongr.-Zentralbl. f. inn. Med. **27**, 56. 1923). — [42] *Lundsgaard, Chr.*, und *D. D. van Slyke*, Medicine **2**, Nr. 1, S. 1. 1923. — [43] *Lundsgaard, Chr.*, Medicine **4**, Nr. 4, S. 345. 1925. — [44] *Lundsgaard, Chr.*, Ugeskrift f. laeger **86**, Nr. 28, S. 527; Nr. 30, S. 561. 1924 (Kongr.-Zentralbl. f. inn. Med. **38**, 83. 1925). — [45] *Magnus, G.*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 29, S. 908. — [46] *Magnus, G.*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **162**. 1921. — [47] *Moncalvi*, Osp. magg. (Milano) **15**, 93. 1927 (Kongr.-Zentralbl. f. inn. Med. **47**, 548. 1927). — [48] *Müller, Otfried*, Die Capillaren der menschlichen Körperoberfläche in gesunden und kranken Tagen. Suttgart 1922. — [49] *Müller, Otfried*, Naturwissenschaften 1926, Nr. 48/49, S. 1137. — [50] *Nicolai*, in Nagel, Handbuch der Physiologie. Bd. I, S. 680. Braunschweig 1909. — [51] *Paessler* und *Romberg*, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1896, S. 256. — [52] *Parrisius*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **72**, 310. 1921. — [53] *Parrisius* und *Wintterlin*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **141**, 243. 1923. — [54] *Plaskuda*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **80**, 492. 1904. — [55] *Plesch*, Zeitschr. f. klin. Med. **93**, 241. 1922. — [56] *Plesch*, Die Herzklappenfehler in Kraus-Brugsch, Handbuch. Bd. IV. — [57] *Reingart*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **127**, 300. 1918. — [58] *Robinson*, zit. nach *Wenckebach-Winterberg*. — [59] *Romberg*, Berlin. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 51, S. 1109; Nr. 52, S. 1136. — [60] *Romberg*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **64**, 652. 1899. — [61] *Romberg*, Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Gefäße. 4. u. 5. Aufl. Stuttgart 1925. — [62] *Schott* und *Spatz*, Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 49, S. 1709. — [63] *Severini, L.*, La contrattilità dei vasi capillari in relazione ai due gas dello scambio materiale. Perugia 1881. — [64] *Seyderhelm* und *Goldberg*, Zeitschr. f. klin. Med. **103**, 101. 1926; Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 31. — [65] *Seyderhelm* und *Lampe*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **27**, 245. 1925. — [66] *Spalteholz, W.*,

Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. (Anat. Abt. d. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1893, S. 1. — [67] *Spalteholz, W.*, Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten Bd. I. Springer 1927. — [68] *Stöhr, Ph.*, Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikroskop. Anat **3**, 431. 1926. — [69] *v. Tabora*, Verhandl. d. 26. Kongr. f. inn. Med. S. 382; Dtsch med. Wochenschr. 1910, S. 1265. — [70] *Tannenberg*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol **31**, 173. 1925; **34**, 1. 1926. — [71] *Tannenberg* und *B. Fischer-Wasels*, Die lokalen Kreislaufstörungen in Bethe-Bergmann, Handbuch der Physiologie. Bd. VII, 2 S. 1496 (siehe dort weitere Literatur). — [72] *Tomita*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol **116**, 299. 1907. — [73] *Tomsa*, Zentralbl. f. med. Wiss. 1869, S. 562. — [74] *Vaquez* und *Esmein*, zit. nach *Wenckebach-Winterberg*. — [75] *Vierordt*, Die Erscheinungen und Gesetze der Stromgeschwindigkeit des Blutes. Frankfurt 1858. — [76] *Vimtrup* Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **65**, 150 1922. — [77] *Waldvogel*, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 32, S. 1677. — [78] *Weiss E.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **119**, 1. 1916. — [79] *Weiss, E.*, und *Holland*, Zeitschr f. Pathol. u. Therapie **22**, 109. 1921. — [80] *Wenckebach* und *Winterberg*, Unregelmäßige Herztätigkeit. Leipzig 1927 (insbesondere S. 120). — [81] *Wollheim*, Klin Wochenschr. 1927, Nr. 45, S. 2134. — [82] *Wollheim*, Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1928. — [83] *Zimmermann*, Der feinere Bau der Blutcapillaren. Monographie J. F. Bergmann 1923. — [84] *Zimmermann*, Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **68**, 29. 1923.

(Aus der II. medizinischen Klinik der Charité, Berlin.)

Die Beziehungen zwischen arterieller Hypertension und Pulsstarre.

Von
S. Seelig.

Mit 18 Textabbildungen.

Die arterielle Hypertension für die Klinik, zunächst nur Symptom, kann mit einem gleichen Recht zum Krankheitsbegriff „Blutdruckkrankheit" erweitert werden. Das geschah bewußt, um anatomisch bisher Geschiedenes im Sinne einer quasi einheitlichen Funktionsstörung zu vereinigen. Der Widerstand in der Peripherie — im Sinne einer Enge des Gesamtquerschnittes (vorwiegend der Arteriolen) ist erhöht, die Hypertension ist die unmittelbare, mechanische Folge. Nur so ist ja im Begriff der „Blutdruckkrankheit" als Functio laesa sonst so Verschiedenartiges wie eine Schrumpfniere und eine „essentielle Hypertonie" zusammengeschlossen, eben als Ausdruck pathologischer Kreislauffunktion (s. *G. v. Bergmann*, Neue Deutsch. Klinik 1928: „Die Blutdruckkrankheit").

Neben der ätiologischen Vielheit, die zum Symptom und zur „Krankheit" führt, neben dem Herausschälen des so verschiedenartigen subjektiven Beschwerdekomplexes, müssen wir uns auch jener objektiven Untersuchungsmethoden zu bedienen versuchen, welche uns einen Hinweis auf das „Verhalten" eines Organs oder Organsystems unter Berücksichtigung des Gesamtgeschehens geben, kurz einer nomologischen Betrachtungsweise Ausdruck verleihen (*Fr. Kraus.*).

Es wurde kürzlich durch Einführung des Pulsresonators in die Klinik eine neue Art der Untersuchung des Kreislaufs gewonnen, die auf dessen Verhalten — zentral am Herzen und peripher an den Arterien — direkt hinzielt. Es sei erinnert, daß in einer einführenden Arbeit zwei mit dieser Untersuchungsmethode gewonnene Tatsachen besonders hervorgehoben wurden. Einmal wurde sicherer als bisher der Nachweis geliefert, daß physiologischerweise beim Gesunden in mittlerer Ruhelage eine ständige Variation des Pulses besteht, die fast stabil mit ziemlich

gleichbleibendem Intervall zwischen zwei Grundfrequenzen hin und her wechselt (Abb. 1). Die Arrhythmia minima ist von *Janowski* seit langem beschrieben worden, *Goldscheider* und seine Schule sprechen von physiologischer Arrhythmie. Zweitens wurde eine Tatsache festgestellt, die das größte Interesse besitzt, daß nämlich im Gegensatz zu dem oben beschriebenen physiologisch variierenden Puls bei gewissen physiologischen, experimentellen, funktionellen und pathologischen Bedingungen eine Einförmigkeit der Schlagfolge des Pulses derart vorherrscht, welche dem graphisch mittels des Resonators dargestellten Pulsablauf das Gepräge der Starre verleiht.

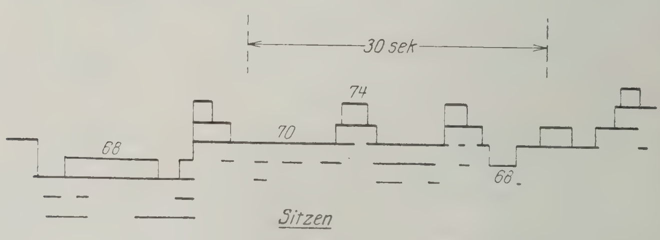


Abb. 1. Normalkurve. B. D. 122/75 mm Hg.

In der oben erwähnten einführenden Mitteilung wurde von *Fr. Kraus* und seinen Mitarbeitern bei diesen Untersuchungen eine Vielheit von Möglichkeiten dargelegt, die zur Pulsstarre führen. Pharmakologisch wirkende Stoffe, wie Morphin, Inhalationsanästhetika, Adrenalin, Calcium. Neben diesen pharmakologisch auf die Funktion einwirkenden Substanzen konnte der gleiche Effekt auf das Pulsbild im Zustand großer Ermüdung, bei, vor und nach schweren allgemeinen Krankheitszuständen und operativen Eingriffen vermerkt werden, ferner in besonders deutlicher Weise bei der arteriellen Hypertension. Sowohl bei den renal bedingten, als den sog. essentiellen Hypertensionen wurde eine mehr oder weniger stark hervorstechende Pulsstarre registriert, die sich auch bei zahlreichen Fällen von Aortenklappeninsuffizienz — hier aber viel weniger deutlich — finden ließ.

Bei der Deutung des Bildes „Starre“ ist hervorzuheben, daß hiermit der Gesamteindruck der Kurve gemeint ist, auf der bisweilen ein gelegentliches Herüberwechseln auf eine andere Frequenz und auch Auftreten von ganz plötzlichen, kurzdauernden Frequenzerhöhungen vorkommen können, die (*Fr. Kraus* und *S. Seelig*) als Fluktuationen bezeichnet wurden[1].

Beide Zustände, Hypertension — Pulsstarre, scheinen durch eine Vielheit von Bedingungen ausgelöst zu werden, beide zeigen den Ent-

[1] Die dargelegten Kurven sind von den Originalaufnahmen abgepaust, weil diese wegen ihres blauen Druckes auf rötlichem Grunde zur direkten Widergabe erfahrungsgemäß sich nicht eignen.

stehungsmodus des pathologisch-anatomischen Einwirkens und des funktionalen und funktional-pathologischen Geschehens. Es lag daher nahe, durch vergleichende Untersuchungen eine mögliche Beziehung zwischen ihnen herauszuarbeiten.

Die Tatsache der Pulsstarre bei pathologischer Blutdruckerhöhung legte es nahe, die einzelnen Fälle von Hypertension bezüglich der Bedeutung der Starre miteinander zu vergleichen. Hierbei zeigt es sich nach den dargelegten Kurven, daß zwischen renal bedingter und essentieller Hypertension keine erheblichen Unterschiede bezüglich der Deutlichkeit der Starre bestehen. Wie erheblich der Blutdruck erhöht ist, scheint offenbar auch von geringerer Bedeutung zu sein als die Tatsache, daß er *überhaupt* erhöht ist.

Die Abb. 2—13 zeigen Kurven von Kranken, welche an sekundärer Schrumpfniere, Nephrosklerose und essentieller Hypertension leiden. Vielleicht ist bei dem einen oder anderen Fall der letztgenannten Krankheit das Bild ein wenig mannigfaltiger als bei den Fällen der anderen Erkrankungen, grundlegende Unterschiede bestehen aber nicht. Der Habitus aller dieser Kurven zeigt im Gegensatz zum normalen Bild das Verstarrtsein des Pulses.

Ein anderes kurvenmäßiges Aussehen haben aber die Fälle von Aortenklappeninsuffizienz, wie sie in Abb. 14—18 gezeigt werden. Hier kann man noch von einem deutlichen periodischen Variieren zwischen 2 immer wiederkehrenden Grundfrequenzen sprechen; der Wechsel der Frequenzen vollzieht sich sehr langsam, die Perioden werden dadurch länger, und dadurch im ganzen nach dem Habitus beurteilt, scheint auch hier eine gewisse Starre zu bestehen. Bei den Fällen von arterieller Hypertension kann von einem periodischen Wechsel, von einer Variationsbreite nicht gesprochen werden; bei den Fällen mit Aortenklappeninsuffizienz ist sie eingeschränkt bis zu einem gewissen Grade erhalten. Wollte man also eine gruppenmäßige Einteilung der Fälle mit arterieller Druckerhöhung bzgl. ihres Auswirkens im Resonatorbild des Pulses durchführen, so könnte man sagen, daß die Fälle von arterieller Blutdruckerhöhung im Sinne der „Blutdruckkrankheit“ eine solche Einschränkung der Pulsvariationen zeigen, daß man von totaler oder absoluter Starre sprechen kann. Die Fälle von durch Aortenklappeninsuffizienz bedingter arterieller Drucksteigerung haben diese bis zum völligen Aufhören gehende Einschränkung der Variationsbreite nicht. Diese ist bis zum gewissen Grade noch in einem solchen Maße vorhanden, daß man von „relativer“ Starre sprechen kann.

Wie erklärt sich nun der Zustand der Pulsstarre bei den Fällen von arterieller Hypertension? Zunächst sei daran erinnert, daß wir unter „Starre“ jene Gleichförmigkeit des Herzschlages zu verstehen pflegen, die in der Peripherie sich als gleichbleibende Pulsfrequenz und im Resonatorbild als einförmige gerade „starre“ Linie auswirkt.

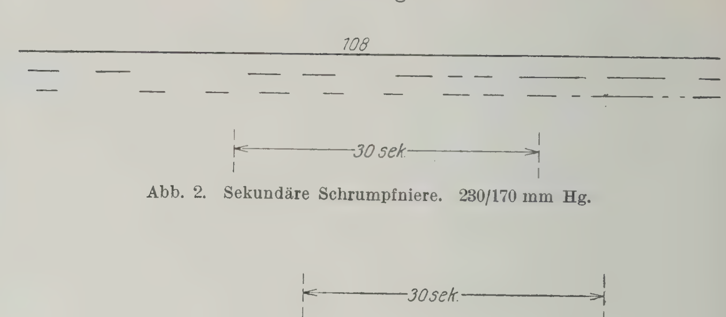


Abb. 2. Sekundäre Schrumpfniere. 230/170 mm Hg.

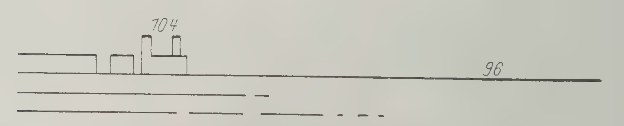


Abb. 3. Sekundäre Schrumpfniere. B. D. 300/200 mm Hg.

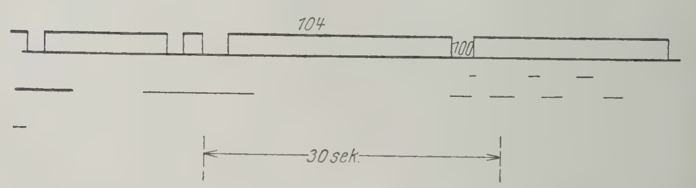


Abb. 4. Sekundäre Schrumpfniere. 240/195 mm Hg.

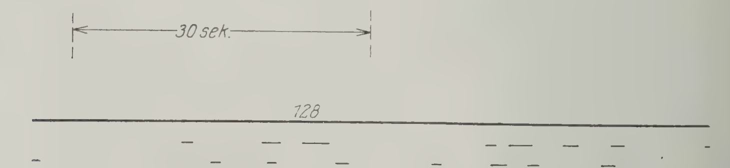


Abb. 5. Urämie bei Nephrosklerose. B. D. über 250 mm Hg. Rest-N 98 mg %.

Abb. 6. Urämie bei Ren granulatus. B. D. 250/160 mm Hg. Rest-N 150 mg %.

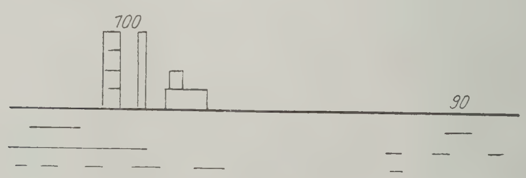


Abb. 7. Nephrosklerose. 230/180 mm Hg.

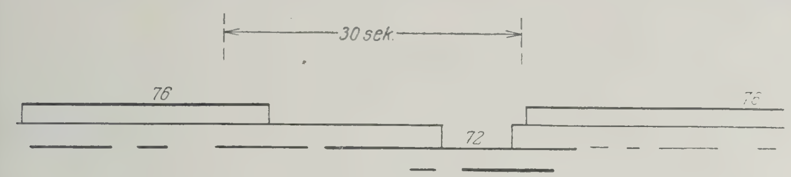


Abb. 8. Genuine Hypertonie. (Klimax). B. D. 160/105 mm Hg.

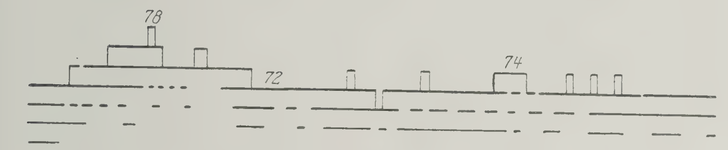


Abb. 9. Genuine Hypertonie. B. D. 180/140 mm Hg.

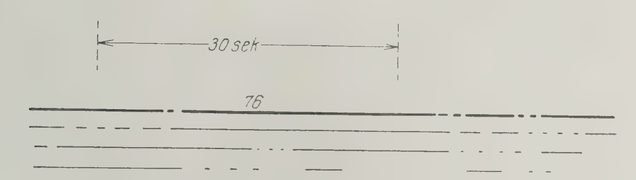


Abb. 10. Genuine (schwankende) Hypertonie. 170/100 mm Hg.

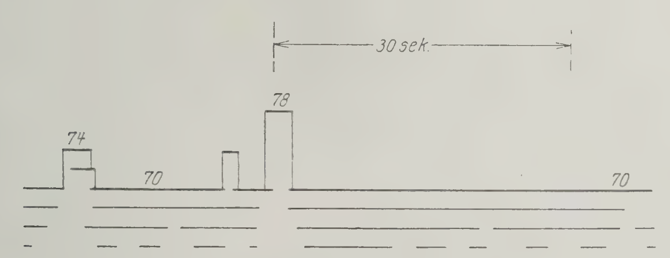


Abb. 11. Genuine Hypertonie. B. D. 195/120 mm Hg.

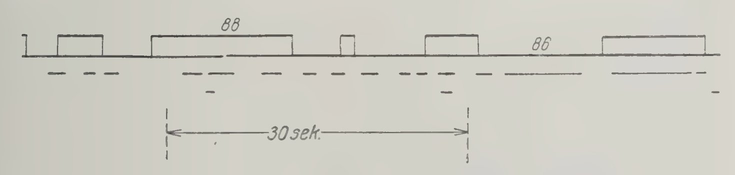


Abb. 12. Genuine Hypertonie (schwankend). B. D. 145/72 mm Hg.

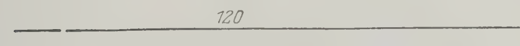


Abb. 13. Genuine Hypertonie. 165/90 mm Hg.

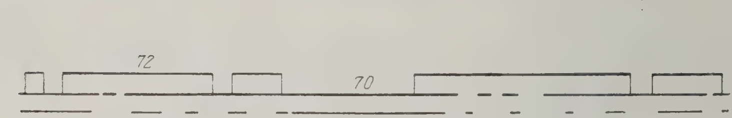


Abb. 14. Aneurysma Aortae. Aortenklappeninsuffizienz. B. D. 150/40 mm Hg.

Abb. 15. Chronische Infektion mit Ren granulatus und Aortenklappeninsuffizienz. B. D. 190/90 mm Hg.

Abb. 16. Syphil. Aortenklappeninsuffizienz. B. D. 170/50 mm Hg.

Abb. 17. Syphil. Aortenklappeninsuffizienz. 180/45 mm Hg.

Die mechanische Voraussetzung für die Entstehung der arteriellen)rucksteigerung ist doch wohl vorwiegend das Verhalten der Arteriolen.)iese sind (aus mannigfaltigen Ursachen) so verengt, daß eine allgemeine ;nge des Stromquerschnittes resultiert. Diese also führt zur Druckteigerung und damit zu einer erheblichen Vermehrung der Arbeitseistung des Herzens, das gegen den hohen Druck anarbeiten muß. Der Ierzmuskel wird auf Grund dieser vorwiegend peripher wirkender Einlüsse unter andere Arbeitsbedingungen gesetzt. Wenn er gegen den Viderstand anzukämpfen, die hydrostatische Belastung der auf ihm uhenden Blutsäule auszubalancieren hat, so verändert der Herzmuskel bei dieser methodischen Betrachtungsweise vorwiegend mechanisch anesehen) seine Schlagfolge derart, daß sie sehr regelmäßig, fast einförmig ird. Im Resonatorbilde zeigt sich das als gradliniger Kurvenverlauf. Vollte man diesen Arbeitsprozeß mit maschinell Ähnlichem zu vergleichen ersuchen, so könnte man vielleicht sagen, daß die Tourenzahl der Umrehungen gleichmäßiger, gleichförmiger wird, um das Gleichgewicht wischen angebotener und zu leistender Arbeit halten zu können. Wir issen aus der maschinellen Technik, daß ein Motor dann am meisten rbeit leisten kann, wenn seine Umdrehungen den größten Grad der leichförmigkeit erreicht haben. Je größer die Belastung ist, desto rößer wird auch die Gleichförmigkeit seines Ganges werden, wenn er ie Arbeit optimal durchführen soll. Auf den Herzmuskel bezogen, wäre ann, freilich nur hypothetisch, zu sagen, daß durch die (ursprünglich eripher bedingte) Belastung der Gleichförmigkeitsgrad der systolischen ontraktionen so gesteigert wird, daß wir sie in der graphischen Darellung am Puls mittels des Resonators als fast völlige Einförmigkeit, s Starre, zu sehen bekommen. Das Herz würde also hierbei, um die otwendige Arbeit leisten zu können, in einen anderen Arbeitsprozeß ersetzt. Ob die Herbeiführung dieses Zustandes eine dauernd zweckäßige wäre, bleibe dahingestellt. Unter normalen Verhältnissen haben ir ein dauerndes Variieren, eine physiologische Arrhythmie. Unter anz anderen, pathologischen Bedingungen nimmt es — mechanisch esehen — nicht wunder, wenn unter dem Zwange einer ungeheueren elastung die physiologische Arrhythmie zugunsten der Durchführung er Leistung geändert, beschränkt wird, verschwindet. Wissen wir och, daß Arryhthmien des Herzens Ursache einer Kreislaufdekompention sein können. Dann ist es, wie mir scheint, verständlich, wenn zur rhaltung der Kompensation des Kreislaufes die physiologischen Varianen bis zum völligen Verschwinden eingeschränkt werden, um eine öglichst weitgehende Gleichförmigkeit der zentralen Schlagfolge zu währleisten. Sie stellt nach meiner Hypothese eine (möglicherweise eckmäßige) funktionelle Anpassung an geänderte Arbeitsbedingungen r. Wieweit das auf die Dauer für die Durchführung der Kreislauf-

kompensation zweckmäßig ist und dadurch einen prognostischen Wer
erhält, soll hier nicht diskutiert werden. Es erscheint aber verständ
lich, daß die Kompensation unter diesen pathologischen Arbeitsbe
dingungen und dem darauf eingestellten anderen Verhalten des Herzen
dann am leichtesten und besten bestehen wird, wenn auch die mus
kulären Bedingungen von seiten des Herzmuskels mit Dilatation un
Hypertrophie gegeben sind.

Ein verbindendes Moment zwischen Pulsstarre und arterieller Hyper
tension ist der pharmakologische Effekt von Adrenalin auf das Gefäß
system. Adrenalin macht in erheblicher Verdünnung in den Körpe
eingeführt, einerseits eine nicht sehr lang dauernde, aber sichere Ver
engerung der Arteriolen durch Kontraktion ihres muskulären Anteil
und damit Blutdrucksteigerung, andererseits eine deutliche, ebenfall
nicht langdauernde Verstarrung des Pulsablaufs in der Resonatorkurve
Als Modellversuch, bei dem Herz und Peripherie eine sicher nachweisbar
andere Einstellung während der Adrenalinwirkung erfahren, gibt e
uns Hinweise, sowohl für die funktionale Entstehungsweise der arterieller
Hypertension als auch der Verstarrung des Pulses. Die Beziehung de
Zentralorgans des Kreislaufs zu seiner Peripherie mit Bezug auf die Aus
wirkung im graphischen Darstellungsversuch mittels des Pulsresonators
scheint hiermit gegeben: Gegen eine verengte Peripherie arbeitet da
Herz mit einem anderen Arbeitsprozeß an, bei welchem die physiolo-
gische Variation durch eine Verarmung an Wechselmöglichkeiten ab-
gelöst wird. Wir haben es hier mit einem (funktionell) anderen Verhalten
des Herzens zu tun, das seine Adaptionen auf eine hauptsächliche Auf-
gabe der Kompensierung des Kreislaufs unter ganz veränderten, er-
schwerten, vorwiegend peripher angreifenden Bedingungen zu beschrän-
ken hat. Daß für die Herbeiführung dieses Verhaltens des Herzens allein
die mechanische Belastung wesentlich ist, darf nicht behauptet werden
Ist die Steigerung des Blutdrucks unmittelbare mechanische Folge be
verengter Peripherie, liegt für das Problem der Starre, wie ich es mi
denke, eine biologische Umstellung am Herzen vor, die recht verschieden-
artige Interpretation erfahren kann. Deshalb muß auch noch andere
Faktoren gedacht werden, die hier in Betracht kommen. So vielleicht
eine andere zentrale Steuerung der Herznerven, Druckänderungen im
Herzmuskel selber, Beeinflussung seiner Kontraktilität durch Hyper
trophie und Dilatation, Einflüsse durch eine Änderung der Ventilation
der Lungen, humorale und vielleicht noch andere Möglichkeiten, wenn
man berücksichtigt, welche anderen zentral und peripher wirkenden Ein
flüsse sonst noch — nicht bei Hypertension — eine Starre herbeiführen
können. In den Mittelpunkt dieser methodischen Betrachtungsweise
ist von mir, aber — maschinell gedacht —, nicht das Motordiagramm
gestellt, das sich aus verschiedenen Komponenten wie Hub, Stoß, Kraft

Steuerung usw. zusammensetzt, sondern quasi die Umdrehungszahl, lie wir messen und die uns ein bis zu einem gewissen Grad richtiges Bild von der Art seines Ganges gibt. Es liegt jedenfalls nahe bei der großen Bedeutung des verengten Gefäßquerschnittes für das Zustandekommen ler arteriellen Hypertension, die Pulsstarre als wesentliche Folge der ınderen Arbeitseinstellung des Herzens gegen die periphere Verengung ınzunehmen. Das Symptom Starre ist ein deshalb einheitliches für die Fälle von renal bedingtem und essentiellem arteriellen Hochdruck.

Über die Fälle von Aortenklappeninsuffizienz (Abb. 13—18), welche eine — wenn auch wesentlich geringere — Pulsstarre im Resonatorbilde ufweisen, ist das Bekannte zu sagen, daß die Hypertension nicht Folge einer peripheren Druckerhöhung ist, sondern vorwiegend durch die Vernehrung des systolischen Schlagvolumens herbeigeführt wird; dabei st aber der sog. diastolische Blutdruck sehr erniedrigt, bei meist fast ıormalem Mitteldruck. Vielleicht ist hier, wo bei großer Amplitude das liastolische Füllungsvolumen des Herzens auch dauernd erheblich vernehrt ist, neben anderen Bedingungen die Erhaltung einer mäßigen Variationsbreite mit eine der Ursachen, welche die bei der Aortenklappennsuffizienz zumeist ungewöhnlich lang (im Vergleich mit anderen Herzklappenfehlern) bestehende Kompensation des Kreislaufs mit untertützt. Ob gerade auch die zwangsmäßig hochgradige Einschränkung ler Variationen des Herzschlages bei den Fällen von Blutdruckkrankeit neben anderem mit eine derjenigen Ursachen ist, welche die so häuige Kreislaufdekompensation bewirkt, bleibt ganz zweifelhaft.

Zusammenfassend: Das Phänomen der Pulsstarre bei der graphischen Registrierung des Pulsablaufes mittels des Pulsresonators nach Professor *R. Goldschmidt* ist bereits in einer einführenden Arbeit von *Fr. Kraus*, *R. Goldschmidt* und *S. Seelig* beschrieben worden.

In den vorstehenden Darlegungen wurde der Versuch unternommen, as Symptom der Pulsstarre in eine mögliche Beziehung zur arteriellen Blutdrucksteigerung zu bringen. Bei möglichem Bestehen auch anderer Ursachen wird bei der Untersuchung des Kreislaufes am Puls mittels es Resonators die Entstehung der Pulsstarre darauf bezogen, daß durch eriphere Verengerung des Gefäßquerschnittes Änderungen im Arbeitsrozeß des Herzens dadurch entstehen, daß dieses gegen einen vermehrten Widerstand anzuarbeiten hat. Diese andere Arbeitseinstellung hätte zur Folge, daß eine Beschränkung der Variationen eintritt. Diese Einschränung der Wechselmöglichkeiten wäre bei der arteriellen Hypertension o hochgradig, daß die Schlagfolge einförmig, starr würde. So betrachtet, äre die Starre eine Folge der arteriellen Blutdruckerhöhung. Sie stellt en Ausdruck einer biologischen Anpassung des Herzmuskels an eine rößere Arbeitsleistung dar, und, maschinell gedacht, eine zweckmäßige daption. Wie weit sie prognostisch zu bewerten ist, wird aber auch

noch von all den Faktoren abhängen, die bei der Kompensierung d Kreislaufs mitwirken. Die Starre allein sagt uns nach dieser Auffassu nur über ein geändertes Verhalten des Herzens etwas aus, das bei eine pathologisch geänderten Kreislauf ein Mehr an Arbeit zu leisten hat u sich darauf einstellt. Wie weit die Wandspannung am Gefäß und i Einfluß auf die Elastizität das Resonatorbild beeinflussen könnte, blei der Berücksichtigung einschlägiger Modellversuche vorbehalten.

Literatur.

Alwens, W., Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der mecha schen Theorie der nephritischen Blutdrucksteigerung. Dtsch. Arch. f. klin. Me **98**. 1909. — *v. Bergmann, G.*, Die Blutdruckkrankheit als Problem. Jahresk. ärztl. Fortbild. 1924. — *Frank, E.*, Bestehen Beziehungen zwischen chromaffine System und der chronischen Hypertonie des Menschen? Dtsch. Arch. f. klin. Me **103**. 1911. — *Katzenstein, M.*, Experimenteller Beitrag zur Erkenntnis der b Nephritis auftretenden Hypertrophie des linken Ventrikels. Virchows Arch. pathol. Anat. u. Physiol. **182**. 105. — *Kauffmann, Fr.*, Pathologie des arteriell Blutdruckes. Blutzirkulation II. Teil. Handbuch der normalen und pathologisch Physiologie. J. Springer 1927. — *Kraus, F.*, *R. Goldschmidt* und *S. Seelig*, Analy des Pulsrhythmus mit dem Pulsresonator. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 5 H. 1/2. 1926. — *Kraus, F.*, und *S. Seelig*, Der R. Goldschmidtsche Pulsresonato Med. Klinik 1927, Nr. 18. — *Kraus, F.*, und *S. G. Zondek*, Die Durchtränkung spannung. Klin. Wochenschr. 1923. — *Mosler, E.*, Untersuchungen über die ph siologische Arrhythmie. Zeitschr. f. klin. Med. **75**. 1912. — *v. Müller, Fr* Die Bedeutung des Blutdruckes für den praktischen Arzt. Münch. med. W chenschr. 1923, Nr. 1. — *Munk, Fr.*, Über Arteriosklerose, Arterioloskleros und Hypertonie. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **22**. 1923. — *Schur* un *Wiesel*, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 40. — *Vollhard, Fr.*, Der arterielle Blu druck. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1923. — *Zondek, S. G.*, Die Identitä von Nerv-, Gift- und Ionenwirkung. Klin. Wochenschr. 1925. — *Zondek, S. G* Die Elektrolyte. J. Springer 1927.

(Aus der II. medizinischen Klinik der Charité.)

Die fluktuierende Streptokokkeninfektion.

Ein Beitrag zur Pathogenese des sogenannten „chronischen Infektes".)

Von

Rudolf Freund[1].

A. Allgemeiner Teil.

I. Einleitung.

Die Lehre von der Spezifität der pathogenen Mikroorganismen, die on *Robert Koch* und seinen Schülern begründet wurde, hatte in schnellem iegeszuge zu Erfolgen geführt, wie sie keine Epoche ärztlicher Arbeit ufzuweisen hat. Damit schien das Kausalitätsbedürfnis der medi-inischen Welt abgesättigt zu sein. Eine Entspannung trat ein, die die akteriologisch und epidemiologisch arbeitenden Mediziner in die Labora-orien drängte, wo zum Teil der Zusammenhang mit den Problemen raktischer Medizin verloren zu gehen drohte.

Der Weltkrieg stellte noch einmal die Bakteriologen vor ganz große ktuell praktische Fragen, und *Robert Kochs* und seiner Schule Werk at die Belastungsprobe ausgehalten: Es konnte mit den Methoden hrer Ära jede aufflackernde Seuche zunächst beherrscht, dann ihr so orgebeugt werden, daß es praktisch zu großen Epidemien, wie sie die Kriege früherer Zeitalter als zwangsläufige Begleiter hatten, gar nicht rst kam.

Und doch haben die Erfahrungen des Weltkriegs und die Nach-riegszeit gezeigt, daß mit dem Prinzip der *Spezifität* und der *Konstanz* ie Probleme *der* Krankheiten, *die charakterisiert sind durch das Vor-andensein von pathogenen Mikroorganismen,* nicht zur Lösung zu ge-ngen scheinen. Wir fassen mit Absicht die Gruppe der Krankheiten, ie zur Diskussion stehen, so weit, um nicht eine Behauptung vorweg-u nehmen, die erst zu beweisen sein wird, und die, wie wir glauben, uf die Mehrzahl dieser Erkrankungen *als heuristisches Prinzip* anzu-venden ist, wenn wir in der Bekämpfung der heute aktuellen Volks-euchen vorwärts zu kommen wünschen.

---

[1] Mit Unterstützung der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft.

Sei es, daß durch die innerhalb der letzten 15 Jahre veränderte Lebensbedingungen eine Änderung der konstitutionellen Lage der Be völkerung eingetreten ist, sei es, daß fortschreitende Erkenntnis un tiefere Einblicke in Krankheitsgeschehen gewährt, sei es, daß die sei 1918 nicht mehr verschwundene „Grippe", die, obwohl ca. alle 40 Jahr unter einem anderen Namen auftretend, noch völlig unaufgeklärt ist infolge Durchseuchung der Gesamtpopulation, wenigstens was Europ anlangt, eine veränderte Disposition schafft, — sei es schließlich, da „kosmisch-tellurische Umwälzungen", die ihren Ausdruck in veränderte klimatologischen Verhältnissen finden, sich pathogenetisch auswirken eines jedenfalls scheint sicher zu sein, daß die fest fundierten nosolo gischen Einheiten, die das Interesse des Klinikers wie des Experimental pathologen der letzten medizinischen Epoche in Anspruch nahmen zurücktreten hinter einer Zunahme chronisch rezidivierender infektiös Krankheitsbilder, die fließend untereinander abwechseln und ineinande übergehen.

In den Vordergrund medizinisch wissenschaftlichen Interesses un ärztlicher Aufgaben tritt wieder *das Studium und Erkennen der Grenz gebiete der Krankheiten, in denen das Individuum noch nicht eigentlic krank, aber in seiner Gesamtlage geschwächt, wo der Organismus disponier aber noch nicht geschädigt, wo das einzelne Organ zur Krankheit vorbereite aber noch nicht im Sinne der Pathologen von ihr befallen ist, kurz, wo da Gleichgewicht zwischen Individuum und Milieu (im weitesten Sinne innerem wie äußerem) gestört ist.*

Die Spezifität der Krankheitserreger ist erschüttert, die Faktore *Konstitution* und *Disposition* rücken in vorderste Linie. Die Variabilitä der Mikroorganismen als neues heuristisches Prinzip beherrscht di wissenschaftliche Arbeitsrichtung der Mikrobiologen. Auf der Mikro biologentagung 1924 kamen diese Anschauungen elementar in den Dar legungen *Gottschlichs* und *Jollos*, *Neufelds* und *Morgenroths* zum Aus druck. Die Variabilität und Mutabilität der Mikroorganismen, von de *Rudolf Lieske* sagt, daß es als unwissenschaftlich zu bezeichnen ist, ihr Möglichkeit glatt abzulehnen, gibt uns die Erklärungen und Handhaben um experimentell und klinisch tiefer in das Krankheitsgeschehen de „fluktuierenden Infekte" einzudringen. Krankheitserreger und Krank heitsträger bilden eine Einheit, aus deren wechselvollen Synergis mus das Bild resultiert, das einerseits als akute Infektionskrank heit imponiert; andererseits entsteht ein Krankheitsbild, das vo vielen Autoren (*Umber*, *Loewenhardt*, *Fränkel* und *Kuttner* u. a. schließlich als „chronischer Infekt" bezeichnet wird, eine Bezeich nung, die aber nicht dem pathogenetischen Vorgang gerecht wird der sich aus diesen oben skizzierten Vorstellungen herauskristalli sieren muß.

Wir wollen hier auch nur kurz die subtilen und fruchtbaren Untersuchungen von *Almquist*, *Phil. Kuhn*, *Friedberger* und *Meissner*, *Prell* und *Schmitz* streifen, die bei all ihrer großen Bedeutung noch zu sehr im Fluß sind, als daß sie als feste Fundamente für unsere Darlegungen dienen könnten. Sie haben einerseits experimentell und auf Grund von Laboratoriumsbeobachtungen bewiesen, daß wir bei den Mikroorganismen sowohl mit Generationswechsel wie mit Bastardierungen verschiedener Arten pathogener Keime untereinander zu rechnen haben, andererseits, daß es ultravisible Formen gibt, deren Bedeutung die Vorstellungen der Epidemiologie in ein neues Licht rücken.

Wir wollen an dieser Stelle im wesentlichen auf unsere eigenen Erfahrungen zurückgreifen, die sich neben experimentellen Untersuchungen auf klinische Beobachtungen bei denjenigen Kranken stützen, bei denen primär oder sekundär gewisse Schmarotzer der Schleimhäute, die Diplo-Streptokokken, eine Rolle spielen. Schon früher haben wir in ausgedehnten Versuchen zur Frage der Seuchenentstehung an Meerschweinchen und Kaninchen zeigen können, daß „die Seuchenerreger sowohl im Laboratoriumsexperiment wie auch unter natürlichen Bedingungen eine echte Infektion mit dem Erfolg der Erkrankung in der Regel bei gesunden Tieren gar nicht hervorrufen können.“ Wir haben beweisen können, daß die Erreger als harmlose Schleimhautbewohner unter Kaninchen und Meerschweinchen dauernd oder vorübergehend weit verbreitet sind und zum Teil sogar höchst virulente Formen annehmen.

Diese Beobachtungen im Modellversuch sind zwanglos auf die Verhältnisse beim Menschen zu übertragen. Auch von ihm wissen wir, daß er auf seinen Schleimhäuten dauernd Mikroorganismen beherbergt, die dauernd oder vorübergehend Zustandsformen aufweisen, die wir nach unseren heutigen Methoden (Tierpathogenität, chemotherapeutische Empfindlichkeit, Verhalten gegen verschiedene Nährböden) als mehr oder weniger virulent charakterisieren. Und trotzdem erkrankt an diesen ubiquitären Keimen, mit denen wir gleichsam in Symbiose leben, nur ein gewisser Prozentsatz von Menschen. Diese aber auch nur unter bestimmten Bedingungen, meist Schädigungen, die die Widerstandskraft herabsetzen.

Für unsere Vorstellungen liegen jetzt, wenigstens für die Genese, einer der häufigeren Erkrankungen des Menschen, der Pneumokokkeninfektionen, bestätigende Befunde von *Wámoscher* aus dem *Hahn*schen Institut vor. Wir möchten nur nicht die Herabsetzung der individuellen Resistenz *allein* als Faktor für das Entstehen einer Pneumokokkenerkrankung annehmen, sondern sind eher geneigt zu glauben, daß daneben — vielleicht sekundär — auch eine Steigerung der Wachstumsbedingungen und der Virulenz der Bakterienpopulation als Ausdruck periodischer oder milieubedingter Variabilität eine Rolle spielt. Wir

glauben auch, daß es sich nicht um eine Verminderung der Widerstandsfähigkeit des *gesamten Körpers* handeln muß, sondern daß diese sich lediglich auf *bestimmte Organe bzw. Zellgruppen* beschränken kann.

Diese Vorstellungen erhalten ohne weiteres Beweiskraft, wenn wir unsere Überlegungen auf andere chronisch-infektiöse Erkrankungen als diejenigen, bei denen Glieder der Familie der Diplo-Streptokokken eine Rolle spielen, ausdehnen: wir denken an die Syphilis und die Tuberkulose. Bei diesen beiden Arten chronisch-infektiöser Erkrankungen ist es dem ärztlichen Denken ganz geläufig, daß Konstitution und Disposition weitgehenden Einfluß auf Art und Ablauf der Erkrankung haben. (*Stern, Bauer, Kraus.*) *Matuschka* und *Rosner* heben in einer unlängst erschienenen Monographie ganz besonders hervor, daß „eine Änderung in der Disposition des Körpers von weitgehendem Einfluß auf das Leben und die Entwicklung der Spirochäten sein muß". Für die Tuberkulose ist uns diese Anschauung wichtigste Grundlage unserer therapeutischen Überlegungen und Maßnahmen seit altersher. Wie ferner die oben zitierten Autoren für die Spirochätenerkrankung Schwankungen nicht nur in der individuellen Gesamtdisposition, sondern auch in den einzelnen Organen bei demselben Individuum zu verschiedenen Zeiten für die Pathogenese annehmen, ebenso finden wir für die Diplo-Streptokokkenerkrankungen des Menschen darin die Hauptgrundlage unserer Vorstellung. Die ausgezeichneten ausgedehnten Arbeiten von *P. Saxl* und *F. Donath*, von *H. Adler* und *E. Singer* über den Abfangmechanismus des Körpers für körperfremde Substanzen legen zur Genüge den wechselvollen Zustand des Hauptschutzapparates des Säugetierorganismus, des reticulo-endothelialen Systems (R. E. S.), dar.

Ein grundsätzlicher Unterschied ist freilich zwischen der Syphilis und der chronisch-fluktuierenden Streptomykose. Bei jener handelt es sich fast ausschließlich um eine exogene Kontaktinfektion, bei der hier zur Diskussion stehenden Krankheitsgruppe um eine Autoinfektion. Wir sind mit *Wámoscher* einer Meinung, davon prinzipiell die Epidemieen abzutrennen, für deren Entstehung und Ablauf noch andere Faktoren hinzutreten (cf. *Topley, Webster, Gordon, Griffith, Neufeld, Br. Lange, R. Freund* u. a.). Anzuwenden sind freilich diese Gedankengänge auch auf die Tuberkulose in einem großen Prozentsatz der Fälle, wo die manifeste Erkrankung auf Grund einer Autoinfektion nach Herabsetzung der „individuellen Resistenz" oder Organresistenz zustande kommt die Regelmäßigkeit eines exogenen Reinfektes erscheint uns durchaus problematisch.

Konstitutionelle oder nur temporär durch augenblickliche Schädigung hervorgerufene Minderwertigkeit, bzw. ungünstige Immunitätslage eines einzelnen Organs kann den Boden für die Entwicklung der ursprünglich saprophytären Keime abgeben. Qualitativ oder quan

titativ ungünstige therapeutische Maßnahmen werden, selbst wenn sie richtig „gezielt“ (*Ehrlich*) sind, darniederliegende oder gehemmte Abwehrkräfte des Individuums nicht nur nicht heben, sondern deren Entwicklung unmöglich machen. Diese an und für sich selbstverständliche Tatsache hat aber bei unserem therapeutischen Vorgehen gegen chronisch-infektiöse Erkrankungen ihre besondere Bedeutung. Wir wissen aus vielfältigen Untersuchungen (*Bieling*, *Neufeld* und *Meyer*, *R. Freund*, *Saxl* und *Donath*, *Del Baere*, *Jungeblut*, *Feldt* und *Schott* u. a.), daß die Immunitätslage und der Heilungsprozeß in engster Abhängigkeit vom reticulo-endothelialen Apparat *Aschoffs* steht. Seine Blockierung oder Ausschaltung hebt die Heilungschance auf, seine Intaktheit ermöglicht sie, seine Reizung fördert sie. Jeder intravenös einverleibte, in die Blutbahn gelangende Körper wird über das R. E. S. verarbeitet, d. h. gespeichert und wieder allmählich abgegeben oder abgebaut, wie wir aus den alten Arbeiten *Ehrlichs* und *Goldmanns* über die Vitalfärbung und besonders aus den neuen Publikationen *Saxls* und *Donaths* wissen. Eine Speicherung im R. E. S. kann je nach den zugeführten Mengen bis zur Blockade und damit Ausschaltung des ganzen Systems führen; ein Abbau gespeicherter Substanzen kann diese wirksam oder unwirksam, möglicherweise auch giftig machen. Daraus erhellt die Bedeutung und Verantwortung therapeutischer Maßnahmen bei infektiösen Erkrankungen, bei denen ein Eingriff in diesen diffizilen Zellapparat durch intravenöse Zuführung von Substanzen vorgenommen wird, die das R. E. S. beeinflussen — nota bene: das sind sämtliche ohne bisher bekannte Ausnahmen; nach *Saxl* gibt es auch vom Subcutangewebe aus eine Einwirkung auf das R. E. S. durch einige Hormone wie Pituitrin und Insulin.

Zu berücksichtigen ist dabei, daß arteigene Eiweißspaltprodukte, hochmolekulare Toxalbumosen, Zelltrümmer, lebende und tote Bakterien das R. E. S. dauernd bei Infektionskrankheiten in Anspruch nehmen, so daß es endogen bereits durch eine Speicherung zur Selbstausschaltung dieses Regulationsmechanismus kommen kann.

Wir wenden uns jetzt im besonderen den Streptokokkenerkrankungen der Menschen zu, um auf Grund unserer experimentellen Untersuchungen das wechselvolle Bild der „*fluktuierenden Streptokokkeninfektion*“ darzulegen. Wie wir oben bereits ausgeführt haben, können diese ubiquitären, im Wirtsorganismus parasitierenden Bakterien schubweise in die Blutbahn einbrechen und bald in diesem, bald in jenem Organ eine akute Erkrankung vortäuschen. In Wirklichkeit handelt es sich aber um einen ununterbrochenen Kampf zwischen Keim und Keimträger mit einzelnen örtlichen Vorstößen. Dabei kommt es einerseits zu einer ungenügenden Immunisierung, andererseits zu einer Ermüdung, die sich in einer abnehmenden Widerstandsfähigkeit des befallenen Individuums offenbart. Im akuten Schub ist bei entsprechender Metho-

dik der Krankheitskeim im strömenden Blut meist nachzuweise
in der Latenzzeit gelingt es häufig erst nach Provokation.

2. *Bakteriologischer Teil.*

Seit den grundlegenden Arbeiten *Morgenroths* und seiner Schül
Kuczinskys und *Wolffs*, *Rosenows* u. a. über die Variabilität der Dip
Streptokokken wissen wir, daß es gelingt, hämolytische Streptokokk
in grün wachsenden, anhämolytischen Zustand überzuführen und
schließlich in Pneumokokken umzuwandeln, Untersuchungen,
neuerdings durch *Silberstein* in sehr subtilen Versuchen mit Einze
kulturen bestätigt wurden. *Schnitzer* und *Pulvermacher* und mir sel
gelang es umgekehrt, grünwachsende Streptokokken in hämolytisc
umzuwandeln. Diesen morphologischen Veränderungen entsprech
durchaus nicht mit gesetzmäßiger Regelmäßigkeit Änderungen
Pathogenität, für die uns überdies ein meßbarer Anhalt fehlt. De
Tiervirulenz und Menschenpathogenität gehen keineswegs Hand in Ha
Wir werden z. B. einem von einer Endokarditis lenta gezüchteten gr
wachsenden Streptokokkenstamme doch keineswegs die Pathogenit
absprechen können, obwohl er im Mäuseversuch meist keine Virule
aufweist.

Die Ursachen dafür liegen im wesentlichen in der Verschiedenh
der immunologischen Verhältnisse, in einer unterschiedlichen Reaktio
breite des reticulo-endothelialen Systems und im anderen Blutchemi
mus. Die hier und da geübten Methoden der Virulenzprüfung (*Ru*
und *Philipp* u. a.) bieten keinen zuverlässigen Maßstab und sind v
den meisten wieder verlassen.

Im Rahmen unserer Betrachtung können wir nur soviel sage
daß die Diplo-Streptokokkenstämme, die wir von Kranken mit flu
tuierender Streptokokkeninfektion aus dem strömenden Blut, aus de
Duodenalsaft oder dem Harn gezüchtet haben, alle Übergänge von h
molytischem bis zum grünen und zum anhämolytischen Wachstum a
der Pferdeblutagarplatte aufwiesen, im Präparat Kettenbildung od
Diplokokkenformen zeigten. Dabei ist zu betonen, daß sie sich dur
eine große Labilität in der Subkultur auszeichnen. Ihre Virulenz geg
weiße Mäuse ist minimal; selten findet man einen Stamm, der in ei
Menge von 0,2 ccm einer 24stündigen Pferdeserum-Bouillonkultur
intraperitonealer Verimpfung eine weiße Maus tötet.

Wir bedienten uns noch einer zweiten von der *Morgenroth*sch
Schule geübten Technik *der Prüfung des biologischen Verhaltens*:
Untersuchung auf chemotherapeutische Empfindlichkeit. Sie hat i
Begründung in der Erfahrung an Hunderten von Stämmen, daß
Empfindlichkeit gegen Desinfizientien eine gewisse Parallele zur Ti
pathogenität im umgekehrten Sinne aufweist, d. h. je höher die Mäu

virulenz, desto kleiner die Desinfektionsmenge, die nötig ist, um bei 24stündiger Einwirkung im flüssigen Nährboden die untersuchten Keime abzutöten. (Diese Beobachtung ist kein Gesetz, sondern nur eine Regel, die Ausnahmen zuläßt, über die weiter unten berichtet wird.) Wir wählten zu diesen Versuchen das Rivanol, weil wir darüber selbst ausreichende Erfahrungen besitzen. Es ergab sich auch mit dieser Methode, daß die zur Frage stehenden Stämme eine geringe bis mittlere Empfindlichkeit zeigen.

Eine *Gesetzmäßigkeit* aber, daß ein Stamm, der nur eine geringe Mäusepathogenität und nur niedrige chemotherapeutische Empfindlichkeit besitzt, etwa besonders als spezifischer Erreger für chronisch infektiöse Erkrankungen anzusehen ist, läßt sich davon *nicht* ableiten. Auch von einer Organspezifität derart, daß z. B. ein Stamm, der aus dem Blute eines Kranken mit fluktuierender Infektion in der Zeit eines cholangitischen Schubes gezüchtet wurde, im Tierversuch nur aus Blut und Leber wieder herausgezüchtet werden könnte, konnten wir uns nie überzeugen.

Eine weitere Frage soll hier noch gestreift werden, die zum Verständnis der Genese der fluktuierenden Streptomykose gehört: die Frage der antigenen Eigenschaften dieser Stämme. Die geringe oder mangelnde Fähigkeit der Streptokokken Antikörperbildung hervorzurufen, ist von allen Autoren, die sich mit dieser Frage befaßten, betont worden. Aus diesem Mangel antigenen Vermögens resultierte einerseits das Fehlen einer Immunität nach Überstehen einer Streptokokkenerkrankung, andererseits die Schwierigkeit, auf dem Wege der Immunisierung von Tieren ein Antistreptokokkenserum, gleichviel ob bacterizid oder antitoxisch zu gewinnen. (Kurz erwähnt sei hier nur, daß die Frage der *Toxinproduktion* der Streptokokken, der sich besonders finnische und amerikanische Forscher angenommen haben, nicht gelöst ist.)

Man findet unter hunderten von Stämmen immer einmal einen, der imstande ist, bei Immunisierung von Kaninchen diese gegen den Ausgangsstamm zu schützen, deren Serum dann Mäusen bei sicher tötlicher Infektion prophylaktisch wie therapeutisch Schutz verleiht. Dieses Immunserum schützt aber immer nur gegen den Ausgangsstamm. Nie ist ein solches Serum heterotrop. Es gelang uns auch bisher nicht, ein Immunserum mit einem grünwachsenden oder labilen Stamme zu gewinnen, also gerade denen, mit denen wir es hier zu tun haben.

Geht man auf Grund dieser Tatsachen an die klinischen Fragen der Strepto-Diplokokkenerkrankungen, so wird man die Mißerfolge sowohl der passiven wie aktiven Immuntherapie dabei verstehen. Auf der anderen Seite werden die seltenen überraschenden Erfolge einer Autovaccinebehandlung begreiflich, wenn wir es gerade mit einer Erkrankung zu tun haben, bei der es sich um einen Stamm mit hohem antigenen Charakter

handelt. Diese Möglichkeit werden wir bei therapeutischen Überlegunge
nicht außer acht lassen dürfen.

Eine wichtige Klippe ist dabei zu vermeiden. Man darf durch u
geeignete Methodik bei der Herstellung der Streptokokkenautovacci
nicht die antigenen Fähigkeiten zerstören. Es hat sich nämlich gezeig
daß durch Hitzeabtötung eine Vaccine gewonnen wird, die nicht n
unwirksam ist, sondern die bei ihrer Applikation auch beim Patiente
unerwünschte Reizwirkungen entfaltet. Aus diesem Grunde bediene
wir uns ausschließlich einer Vaccine, die durch Formalinabtötung g
wonnen wird, wie wir es unter *C. Langes* Leitung bereits vor 10 Jahre
geübt haben, und wie es an einem großen Material nachgeprüft wurd
Diese Methode scheint einerseits die zur Erhaltung der antigenen Fun
tionen schonendste zu sein, andererseits die Autolyse am besten zu ve
hindern, wodurch das Freiwerden der Endotoxine vermieden und d
Verträglichkeit erhöht wird.

Für die Klinik ergibt sich also aus den allgemeinen bakteriologische
Überlegungen, *erstens daß den ubiquitär vorhandenen, auf der Haut u
besonders den Schleimhäuten parasitierenden Keimen der Diplo-Strept
kokkengruppe ein epidemiologisches Interesse zukommt, zweitens daß die
Bakterien keine ursprünglich ätiologische Rolle spielen, sondern dispositi
nelle und konstitutionelle Momente den Boden für die chronisch-infektiöse
Erkrankungen schaffen, für die diese Keime, dann mehr oder wenig
biologisch umgewandelt, charakteristisch sind, drittens daß die seltene, ab
immerhin vorhandene Chance, es mit Keimen mit antigenem Charakter z
tun zu haben, bei therapeutischen Erwägungen nicht zu vernachlässigen is*

B. Spezieller Teil.

1. Die bakteriologischen Ergebnisse. Versuche über die Labilität der Streptokokken und ihre Beziehungen zur fluktuierenden Streptomykos

In einer früheren Mitteilung haben wir gemeinsam mit *E. Berg*
darzulegen versucht, daß es bei geeigneter Methodik und genügen
häufiger Untersuchung gelingt, in nahezu 100% aller Fälle chronisc
septischer Erkrankungen die Streptokokken aus dem Blute der Kranke
zu züchten. Dabei ist es von nosologischem Gesichtspunkte zunäch
gleichgültig, in welchem Zustande die Keime erfaßt werden. *Philip*
konnte bei Fällen von Puerperalsepsis bei mehrfacher Untersuchung de
selben Falles das eine Mal hämolytische, das andere Mal grün wachsen
Streptokokken züchten, Befunde, die wir selbst im Laufe mehrjährig
Untersuchungen bei Fällen fluktuierender Streptomykose bestätig
können. Im Tierexperiment haben *Kuczinsky, Wolff, Schnitzer* un
Munter gezeigt, daß hämolytische Streptokokken durch kurzdauern
Tierpassage in den grün wachsenden, bzw. vergrünenden Zustand übe

gehen. Diese Ergebnisse werden glücklich ergänzt durch Untersuchungen *Neufelds*, der bewiesen hat, daß Streptokokken beim Passieren gesunder Häute und Schleimhäute erhebliche Änderungen ihrer Virulenz erleiden.

Umgekehrt konnten *Schnitzer* und *Pulvermacher* und wir selbst nachweisen, daß grün wachsende Streptokokken, auch solche, die von Endokarditis lenta-Kranken gezüchtet wurden, spontan im Tierkörper oder unter dem Einfluß von Rivanol in hämolytisches Wachstum übergeführt werden können. Dabei kommt es zu Veränderungen sowohl der Mäusepathogenität wie der chemotherapeutischen Empfindlichkeit.

Wir wollen diese Eigenschaft der Variabilität an einem frisch vom Menschen gezüchteten Streptokokkenstamm kurz erläutern. Von einer Patientin P., die früher an einer Chorea minor litt, und die jetzt seit 7 Jahren frei von choreatischen Erscheinungen ist, aber große, mäßig zerklüftete, leicht gerötete Tonsillen hat und ab und zu an Anginen leidet, wurde durch Rachenabstrich ein Streptokokkenstamm in Reinkultur gewonnen, der direkt auf 5% Pferdeblutagar grün, in 10% Pferdeserumbouillon klar mit krümeligem Bodensatz wuchs, sich nach *Gram* färbte und als Wuchsform im Präparat lange Ketten aufwies. Von dieser ersten Serumbouillonkultur ausgehend, infizierten wir 12 Mäuse in um 0,1 ccm steigenden Mengen mit unverdünnter Kultur, anfangend mit 0,1 ccm bis 1,2 ccm intraperitoneal. Die mit 0,2 ccm bis 1,2 ccm infizierten Mäuse waren nach 24 Stunden tot, die mit 0,1 ccm infizierte Maus starb nach 48 Stunden. Bei der Abimpfung des Herzblutes auf Blutagar zeigte sich nun, daß von den mit 1,0 ccm bis 1,2 ccm infizierten 3 Mäusen Reinkulturen grüner Streptokokken, von den mit 0,7 ccm bis 0,9 ccm infizierten grünwachsende Streptokokken mit Neigung zur Hämolyse wuchsen, während die Herzblutabimpfung der übrigen 6 Tiere (mit 0,1 ccm bis 0,6 ccm infiziert) Reinkulturen hämolytischer Streptokokken ergab.

Immunologisch betrachtet, läßt sich dieser Befund so erklären, daß bei den Mäusen mit niedriger Infektionsdosis (0,1 ccm bis 0,6 ccm) die Abwehrkräfte des Organismus ausreichten, im Kampfe mit den Infektionserregern diese zu variieren, während sie bei den mit hoher Infektionsdosis (1,0 ccm bis 1,2 ccm) der Überschwemmung mit Krankheitskeimen erlagen.

Wir müssen uns, das sei hier nochmals hervorgehoben, aber von der Vorstellung frei machen, daß das Maß der hämolytischen Fähigkeit oder — allgemein ausgedrückt — der aktuell nachweisbare Zustand der Streptokokken ein Gradmesser der Pathogenität beim Menschen von nosologischem Standpunkte ist.

Je ein hämolytischer und ein grüner Stamm werden isoliert in wechselndem Turnus : Blutplatte-Serumbouillon weitergezüchtet. Ihren Zustand behalten die Stämme bei, ihr Wachstum, das zuerst sehr üppig war, wird in den Subkulturen aber spärlicher. Wir haben nun diese

beiden Stämme P (grün) und P (hämolytisch) auf ihre chemothera-peutische Empfindlichkeit gegen Rivanol geprüft. Die folgende Tabell zeigt das Ergebnis. Technik und Anordnung geht aus dem Protoko hervor. Zeichenerklärung: 0 = kein Wachstum, (+) = 30—50 Kolo-nieen, +++ =dichter Rasen, die übrigen Zeichen = die dazwische liegenden Übergänge.

Tabelle 1a.

Einstellung der Streptokokkenstämme P gr. und *P häm. gegen Rivanol in vitr* *Medium: 10proz. Serumbouillon, Einsaat je 1 Tropfen $^1/_{10}$ Kultur.*

Röhrchen	Verdünnung	Streptokokkus P gr		Streptokokkus P häm	
		In Serumbouillon nach 24 Stunden	Abimpfung auf Blutplatte	In Serumbouillon nach 24 Stunden	Abimpfung au Blutplatte
1	1: 20000	klar	0	klar	0
2	1: 40000	,,	0	,,	0
3	1: 80000	,,	0	,,	(+) häm.
4	1:160000	klar m. Spur Bodens.	0	klar m. Bodensatz	++ häm.
5	1:320000	klar mit Bodensatz	+ (+) gr.	desgl.	++(+) häm
6	1:640000	desgl.	++ (+) gr.	desgl.	+++ häm.
7	Kontrolle	desgl.	+++ gr.	desgl.	+++ häm.

Wir sehen also, daß der Übergang von grün wachsenden Strepto-kokken in den hämolytischen Zustand, wie ihn die genannten Autore beschrieben haben, auch ohne besondere äußere Bedingungen sponta eintritt, und daß sich, das ist wichtig, dabei gewisse Eigenschafte der Stämme ändern. Während der grün wachsende Ausgangsstamm seine Abtötungsgrenze bei einer Rivanolverdünnung von 1 : 16000 aufweist, erleidet der Stamm durch den Übergang zur Hämolyse eine Empfindlichkeitssturz auf ein Viertel davon. Dieser Befund steht im Gegensatz zu dem von uns früher beobachteten Verhalten (l. c.), wobei ein im Tierkörper unter Rivanoleinwirkung aus dem grünen in den hämolytischen Zustand übergeführter Streptokokkenstamm eine um das doppelte erhöhte Empfindlichkeit gegenüber dem Ausgangsstamm erwirbt. Diese widersprechenden Befunde lassen sich nur unter dem Gesichtspunkte der Variabilität verstehen, wobei, wie wir immer wiede hervorheben möchten, Änderungen im Zustand, der chemotherapeuti-schen Empfindlichkeit und Mäusepathogenität *nicht* in gesetzmäßig Korrelation zu bringen sind. Werden Gesetzmäßigkeiten zuweile scheinbar beobachtet, so handelt es sich um alte Laboratoriumsstämme die durch die Laboratoriumsbedingungen so abgewandelt sind, wie si in vivo oder, unmittelbar vom Kranken gezüchtet und untersucht kaum vorkommen.

Am gleichen Tage wie dem des Reagenzglasversuches haben wir ein Virulenzprüfung gegen weiße Mäuse vorgenommen (Tab. 1b).

Tabelle 1b.
Virulenzeinstellung der Streptokokkenstämme P gr. und P häm. an weißen Mäusen. Infektionsdosis und -modus: je 0,3 ccm intraperitoneal.

Maus Nr.	Streptokokkus P gr		Maus Nr.	Streptokokkus P häm.	
	Konzentration der Kultur	Ausgang		Konzentration der Kultur	Ausgang
1	1: 10	überlebt	—	—	—
2	1: 100	überlebt	4	1: 100	† n. 48 Stunden
3	1:1000	überlebt	5	1: 1000	† n. 48 Stunden
—	—	—	6	1:10000	† n. 5 Tagen

Dabei ergab sich also, daß der grüne Stamm für Mäuse apathogen war, d. h. auch 0,3 ccm einer Stammverdünnung 1 : 10 intraperitoneal injiziert, tötete nicht; die Tiere blieben gesund; auch bei Abimpfung des Schwanzblutes waren niemals Streptokokken nachweisbar.

Der umgeschlagene hämolytische Stamm dagegen erwies sich als pathogen für weiße Mäuse. 0,3 ccm $^1/_{100}$ und $^1/_{1000}$ Kultur ip. verimpft, tötete in 48 Stunden, 0,3 ccm $^1/_{10\,000}$ ip. tötete nach 5 Tagen. Aus Herzblut und Organen sämtlicher Tiere (4—6) ließen sich Reinkulturen hämolytischer Streptokokken züchten. Dieser Stamm erwies sich auch pathogen für Kaninchen. Über diese Versuche, die im Zusammenhang mit der Frage der Organotropie, bzw. Organgewöhnung der Streptokokken angestellt wurden, soll später berichtet werden.

Wir sehen aus dem Tierversuch, daß der hämolytische Stamm, wie vielfache Erfahrungen mit hämolytischen Streptokokken bereits lehrten, eine gewisse Mäusepathogenität besitzt, während der grüne völlig apathogen ist. Das ist also ein Beispiel dafür, daß beim Umschlag zum hämolytischen Wachstum zwar die Pathogenität für Mäuse steigen, die chemotherapeutische Empfindlichkeit dagegen fallen kann, während als typisch angesehen wird, daß Steigerung der Virulenz parallel geht mit größerer Empfindlichkeit gegenüber chemotherapeutischen Agentien.

Als weiteren Beitrag zu der uns in diesem Abschnitt interessierenden Frage der Labilität der Streptokokken geben wir in der Tab. 1c das Verhalten von drei grünen von Endokarditiden aus dem Blut gezüchteten Streptokokkenstämmen wieder, von denen zwei im Tierversuch in hämolytisches Wachstum umschlugen, während der 3. Stamm sowohl hämolytisch (am 11. IX.), wie grün wachsend (am 17. IX.) von demselben Patienten gezüchtet wurde.

Dieser Versuch ist nach der Richtung hin breiter angelegt, weil hier außer der intraperitonealen Einstellung noch die Subcutaneinstellung zur Analyse der Umwandlungsvorgänge herangezogen werden kann. Die Technik des Versuchs ist aus den Arbeiten der *Morgenroth*schen Schule her bekannt. (Literatur cf. *Schnitzer*, Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden Abt. VIII, Teil 2, Heft 2.)

Tabelle 1c.

Vergleich dreier von Endocarditis lenta gezüchteter grünwachsender Streptokokken stämme mit ihren hämolytischen Variationsformen hinsichtlich ihres Verhalten gegen weiße Mäuse bei subcutaner und intraperitonealer Infektion.

Grüne Stämme			Entsprechende hämolytische Stämme			
Stamm-bezeichnung	Minimale Phlegmonendosis Subc. Einst.	Minimale tödliche Dosis Ip. Einst.	Stamm-bezeichnung	Minimale Phlegmonendosis Subc. Einst.	Minimale tötliche Dosis Ip. Einst.	Wie wurde der hämolytische Stamm gewonnen
E 27 A gr.	0	1:1 (Umschl. zur Hämolyse)	E 27 A häm.	1:10 Mill. ohne Grenze	1:1 Mill. ohne Grenze	Aus der Ip. Einstellung des grünen Stamme
E 27 B gr.	1:10 (unt. Umschlag zur Hämolyse)	Tötet nicht, ist nicht herauszüchtbar	E 27 B häm.	1:1000	0	Aus der Subcu taneinstellung des grünen Stammes
E 63 gr.	1:1	Tötet nicht, ist aber herauszüchtbar bei 1:1	E 63 häm.	1:1 Mill. ohne Grenze	1:10 Mill.	Am 11. IX. hämolyt., am 17. IX grün wachsend aus Blut gezüchte

An 2 Stämmen, E 27A und E 63, sehen wir, wie die entsprechenden hämolytischen Varianten eine mehr als die 1—10 millionenfache Steige rung der Virulenz gegenüber den grünen Stämmen desselben Ursprung aufweisen. Der 3. Stamm, E 27B, dagegen zeigt keinerlei Unterschied im Verhalten bei intraperitonealer Einstellung; bei der vergleichenden Feststellung der minimalen Phlegmonendosis, die offenbar feinere Unterschiede erkennen läßt, stellen wir eine 100fach größere Virulenz gegenüber dem grünen Stamme fest.

Diese experimentellen Ergebnisse lenken zwangsläufig auf das Problem der Variabilität der Streptokokken hin, auf das wir eingangs hingewiesen haben. Wir sehen, wie unter allen möglichen Bedingungen in vivo und in vitro gleitende wie brüske Übergänge und Umwandlungen auftreten, die sich in Hämolyseverlust oder umgekehrt dem Gewinnen hämolytischer Fähigkeiten[1], in Virulenzsturz oder -anstieg, und in wech-

[1] Zur Frage des „Hämolysins" der Streptokokken sei hier nur kurz so viel gesagt, daß sie noch keineswegs gelöst ist. Es handelt sich nämlich bei der Streptokokkenhämolyse keineswegs um dasselbe Phänomen, wie es die Physiologie charakterisiert hat: Austritt des Hämoglobins aus den roten Blutkörperchen und Übertritt in die Aufschwemmungsflüssigkeit. Sondern es kommt zu einem Zerstörungsprozeß bei dem das Hämoglobin weitgehend abgebaut wird, und die sog. Vergrünung des Blutagars ist nur eine Zwischenstufe dieses chemischen Vorgangs. Erinnert sei in diesem Zusammenhang an die Arbeiten *W. Rothers* über den Einfluß des Zuckergehalts des Nährbodens auf die chemische Leistung der Bakterien und auf die nach Abschluß dieser Arbeit erschienene Publikation von *K. Bingold* über Oxydationsvorgänge an der eisenhaltigen Komponente des Hämoglobins (Klin. Wochenschr. 1928, S. 928).

selnder chemotherapeutischer Empfindlichkeit manifestiert. Eng verknüpft damit ist auch die Wuchsform, ob lange oder kurze Ketten gebildet werden, was wiederum von der Immunkörpermenge im befallenen Organismus abzuhängen scheint, ein analoger Vorgang, wie ihn *Mandelbaum* für die Beurteilung der Coliinfektion der Harnwege als „Fadenreaktion" beschrieb.

Auf Grund unserer früheren und jetzt mitgeteilten Beobachtungen und der vorliegenden Literatur können wir eine Sonderstellung einer Streptokokkengruppe, gleichviel von welcher menschlichen Erkrankung sie auch gezüchtet sein mag, nicht anerkennen. Vielmehr glauben wir, daß die große Gruppe der Erkrankungen, bei denen Streptokokken gefunden werden, zu der also auch z. B. die Endokarditis lenta gehört, nicht durch den bakteriologischen Laboratoriumsbefund in differente Krankheitsbilder systematisch unterzuteilen ist, sondern daß die besondere Krankheit, gegeben durch das Zusammenwirken der Faktoren: Konstitution, äußerer Schädigung und Immunitätslage, den aktuellen bakteriologischen Befund schafft, der hinterher als alleinige, ja spezifische Krankheitsursache imponiert.

2. Unmittelbar erhobene bakteriologische Befunde.

Diesen experimentellen Ergebnissen gliedert sich zwanglos ein Befund an, den *Lubarsch* bei einer Sektion erhob. Er konnte dabei aus dem Blute hämolytische Streptokokken, aus den Organen grün wachsende nachweisen. *Howells* Befund, der nebeneinander aus derselben Herzklappenläsion hämolytische und anhämolytische Streptokokken züchtete, gehört auch hierher, streift aber schon scharf das Problem der Population. Wir müssen uns nämlich klar machen, daß eine Streptokokkenkolonie eine Population darstellt, innerhalb der nach biologischen Grundgesetzen immer Variationen auftreten werden. Eindeutiger ist fraglos der Befund *Lubarschs* und unser eigener in Tab. 1c mitgeteilter Fall 63. Neun in vivo bakteriologisch untersuchte Fälle von chronisch rezidivierender Streptomykose bringen das bunte Bild dieser Krankheit zum Ausdruck und sollen zeigen, wie verschiedenartig in ihren biologischen Eigenschaften die bei ihnen gezüchteten Streptokokkenstämme sind, und wie wenig weder der einen noch der anderen Gruppe eine Sonderstellung zukommt, sondern daß sie alle nur „Glieder in der großen Kette der Zustandsänderungen darstellen, die Streptokokken erfahren können".

Wir haben es bei diesen 9 Fällen mit chronisch infektiösen Erkrankungen zu tun, von denen 1—4 ohne bestimmte oder mit wechselnder Lokalisation verliefen, während bei den anderen in der Zeit der Beobachtung bestimmte infektiös-entzündliche Organerkrankungen im Vordergrund standen.

Tabelle 2. *Schicksal und Eigenschaften einiger Stämme von fluktuierender Streptomykose aus dem Jahre 1926.*

Lfd. Nr.	Name des Stammes	Diagnose	Es wurde gezüchtet aus			Rivanolempfindlichkeit	Verhalten in der Maus bei ip Inf.	Bemerkungen
			Blut	Harn	Rachen			
1	Sch.	Chron. Infektion mit Lokalisation an den Gelenken auf der Basis endokrinerStörung	gr. Strept.	—	—	1:10000	Tötet nicht und ist nicht herauszüchtbar	
2	L.	Chron. Infekt.	gr. Strept.	—	—	1:10000	desgl.	
3a	Kr.	Chron. Infekt.	0	Gr.Str.	—	1:20000	—	Stamm wächst in langen Ketten, häufig in Diploformen, Pferdeblutagar vergrünend
3b				—	Gr.Str.	1:160000	—	Wächst in kurzen Ketten, sonst wie 3a
4	Dr. G.	Chron. Infekt.	gr. Strept.	—	—	1:160/320000	0,5 1:1000 † 3 Tg.	Wächst in mittellangen Ketten, auf Blutplatte grün bis anhämolytisch; tötet in 3 Tagen bei intrap. Inj. von 0,5 ccm 1:1000 Kultur
5	B.	Neuritis	gr. Strept.	—	—	1:20/40000	Tötet nicht und ist nicht herauszüchtbar	
6	L. Kr.	Neuritis	gr. Strept.	—	—	—	0,2 1:100 † 24 St.	Zarte Diplo-Strept. in mittellangen Ketten, reißt in 2. Subkultur ab. Tötet weiße Mäuse in 24 St. bis 0,2 1:100 Kulturverdünnung. Alle Organe bei Abimpfung steril!!
7	H. Fl.	Cholangitis	gr. Strept.	—	—	1:40000	cf. 5.	Lange Ketten grüner Streptokokken
8	Pa.	Chorea	0	—	Gr.Str.	1:160000	0,2 † 24 St. 0,1 † 48 St.	Wächst, lange Strept.-Ketten bildend, grün auf Blutplatte. In 1. Subkultur und in der Maus spaltet er hämolyt. Kolonien ab

Besonderes Interesse verdient Fall 3 und Fall 9. Bei Fall 3, der monatelang subfebril verlief, wurden aus Harn und von den Tonsillen grünwachsende Diplostreptokokken gezüchtet, die sich morphologisch kaum unterschieden. Bei der Prüfung der chemotherapeutischen Empfindlichkeit stellte sich der aus der Tabelle ersichtliche Unterschied heraus. Die Passage durch den Körper (eine nachweisbare Erkrankung der Harnwege bestand nicht!) hatte einen Sturz der chemotherapeutischen Empfindlichkeit zur Folge. Es wäre natürlich fraglich, ob diese oder die Einwirkung des Harnes allein auf die Streptokokken diese Veränderung hervorrief. Wir verfügen aber über ein großes experimentelles Material über die Wirkung des Harnes auf Bakterien, aus dem hervorgeht, daß die Gegenwart von Harn bzw. Harnstoffs diese für Akridine empfindlicher macht. Deswegen glauben wir mehr, daß es ein Befund ist, der im Sinne *Neufelds* (s. o.) zu deuten ist, d. h. daß die Überwindung der Organbarrièren für den Sturz der chemotherapeutischen Empfindlichkeit verantwortlich zu machen ist. Eine Prüfung dieser Stämme im Tierversuch mußte leider aus äußeren Gründen unterbleiben.

Fall 9 erscheint uns dagegen bemerkenswert, weil es sich um eine subfebrile bis febrile 1 Jahr bestehende Endokarditis handelt, bei der wir bis auf eine noch zu schildernde Zeitspanne stets Streptokokken, und zwar stark hämolytische züchten konnten, die mäusepathogen und geradezu ohne chemotherapeutische Empfindlichkeit waren. Also eine chronische Infektion, mit Lokalisation am Endokard, dauernden Temperaturen zwischen 37—38° und hämolytischen Streptokokken im Blut, die völlig atypisch wären, wollten wir an der Sonderstellung der verschiedenen Streptokokkenarten festhalten. Diese Unterschiede im Verhalten der einzelnen Stämme demonstrieren auch die anderen Fälle, bei denen es gelang, Streptokokken zu züchten.

Eine größere Anzahl direkt vom Menschen gezüchteter Streptokokkenstämme konnten wir unter relativ gleichen Bedingungen auf ihre chemotherapeutische Empfindlichkeit und ihre Mäusepathogenität hin untersuchen. Wir lassen dabei mit Absicht jede Gruppierung hinsichtlich feinerer morphologischer Differenzen usw., auf die wir im allgemeinen Teile hingewiesen haben, außer acht und betrachten lediglich ihr Verhalten gegen Rivanol im Reagensglas und gegen weiße Mäuse bei intraperitonealer Infektion als Standardmethoden, die es ermöglichen, eine gewisse Gruppierung nach ihrem aktuellen biologischen Verhalten vorzunehmen.

In der Tabelle 3 haben wir nur frisch gezüchtete Streptokokkenstämme aufgenommen, die direkt aus dem Blut von Patienten mit fluktuierender Streptokokkeninfektion gezüchtet wurden. Wir sehen aus ihr, daß 72% aller untersuchten Stämme (47 insgesamt) bei einer Rivanolkon-

zentration von 1 : 40000 oder darunter abgetötet wurden, während nur 28 % sich gegen Rivanol empfindlicher erwiesen. Vergleichen wir damit eine Übersicht der Empfindlichkeit von 231 hämolytischen Streptokokkenstämmen anderer Herkunft, die wir einer Mitteilung *Schnitzers* und *Lewys* entnehmen, so zeigen diese eine Umkehrung der Verhältnisse. Nur 10 % haben eine Rivanolempfindlichkeit bis 1 : 40000, während sie bei 90 % höher ist und sogar bei 28 % Verdünnungen von 1 : 320000 bis 1 : 640000 erreicht.

Tabelle 3[1].

Rivanolempfindlichkeit von Streptokokkenstämmen aus chron. Infektionen.

Nr.	Anzahl der unters. Stämme	Diagnose	Rivanolempfindlichkeit in vitro					Bemerkungen
			1:10000	1:20000	1:40000	1:80000	1:160000	
1	26	Endokarditis	1[1]	2	15	4	4	[1] Dieser Stamm ist der einzige hämolytische. cf. Tb. 2 Fall 9
2	12	Polyarthritis	—	3	7	1	1	
3	2	Neuritis	—	2	—	—	—	
4	1	Cholangitis	—	—	1	—	—	
5	1	Chorea	—	—	—	—	1	
6	5	Chron. Inf. ohne bestimmte oder wechselnde Lokalisation	2	1[1]	—	—	2[1]	[1] Aus dem Harn gezüchtet [1] Einer davon aus Rachenabstrich gezüchtet
7	47	Flukt. Strept. Infektion	3	8	23	5	8	Zusammengefaßt
			72 %			28 %		

Nebeneinandergestellt ergibt sich ein anschauliches Bild:

Tabelle 4.

Art und Gesamtzahl der Stämme	Anzahl der abgetöteten Stämme bei einer Konzentration von			
	< 1:20 000	1:20/40 000	1:80/160 000	> 1:160 000
47 grüne Stämme von chron. Infektion . .	6 %	66 %	28 %	0 %
231 hämolytische Stämme anderer Herkunft	0 %	10 %	62 %	28 %

[1] Diese hier und in Tab. 5 mitgeteilten Untersuchungen wurden zum Teil gemeinsam mit *E. Berger* in der chemotherapeutischen Abteilung des preußischen Instituts für Infektionskrankheiten „Robert Koch“ vorgenommen.

Wir sehen aus dieser Gegenüberstellung, daß der chemotherapeu-
che Reagensglasversuch uns wertvolle Einblicke in den Zusammenhang
rischen Krankheit und Keim gibt, so zwar daß die relativen Bezie-
ngen zwischen chemotherapeutischer Empfindlichkeit des festgestell-
n Keims und Akuität des Krankheitsbildes umgekehrt proportional
einander sind.

Diese experimentellen Befunde stimmen auch völlig mit den klinisch
erapeutischen Erfahrungen bei den Erkrankungen überein, bei denen
reptokokken eine Rolle für den Krankheitsablauf spielen. Je chro-
scher, schleichender, rezidivierender der Krankheitsprozeß (und bei
rartigen Fällen werden die anhämolytischen oder grünen Strepto-
kken gefunden), desto aussichtsloser, ja geradezu unmöglich die
eeinflussung mit den Mitteln der klassischen Chemotherapie; je akuter,
udroyanter der Verlauf (und bei diesen Fällen werden meist die hämo-
tischen Streptokokken gefunden), desto eher ein scheinbarer „promp-
r“ Erfolg, vorausgesetzt, daß der Körper überhaupt dem stürmischen
eaktionstyp gewachsen ist.

Ein ähnliches Bild der Unterschiedlichkeit der Diplostreptokokken-
ämme aus chronisch rezidivierenden und akuten Erkrankungen ergibt
ch aus der Gegenüberstellung der Mäusepathogenität der verschiedenen
ämme. Dabei ist freilich auch zu sagen, daß Tierpathogenität und
enschenpathogenität in keine wesentlich verwertbare Relation zu
ingen sind. Außer vielen anderen Faktoren, die heute noch zu hypo-
etisch sind, wäre dafür nur der eine jederzeit zu prüfende Beweis zu
bringen, daß die zu verschiedener Zeit (also in verschiedenem Zu-
and) aus dem Wirtsorganismus gezüchteten Stämme schon eine ver-
hiedene Virulenz gegen artandere Wirte besitzen. Ein seit Jahren im
aboratorium unter gleichen Bedingungen gehaltener Stamm freilich
at eine fast konstante Virulenz.

An dieser Stelle wollen wir zur Frage der experimentellen Virulenzsteigerung
ersuchsergebnisse mitteilen, die für sich betrachtet, sehr beachtenswert er-
heinen. Wir haben einen hämolytischen Streptokokkenstamm Nr. 45 durch
gliche Verimpfung des Herzblutes von Maus zu Maus, also unter völliger Aus-
haltung künstlicher Nährböden, auf diese Weise 67 Tierpassagen durchmachen
ssen. Der Ausgangsstamm tötete bei intraperitonealer Injektion von 0,3 ccm
ner 24stündigen Serumbouillonkultur in einer Verdünnung von 1 : 10 Mill.
24—48 Stunden, bei einer Verdünnung von 1 : 100 Mill. in 48 Stunden. Die
. Passage des Stammes verhielt sich genau ebenso: 0,3 cm 1:10 Mill. und
100 Mill. intraperitoneal verimpft tötete in 48 Stunden.

Ganz identisch verhielt sich ein 2. Versuch mit dem hämolytischen Strepto-
kkenstamm Nr. 73, der ebenso wie seine 57. Passage völlig gleiche Virulenz
atte: 0,3 ccm 1:10 Mill. und 1:100 Mill. ip. verimpft töteten in 48 Stunden.

Diese beiden Versuche sind aber für Beurteilung der Virulenzschwankungen
on Krankheitskeimen bei menschlichen Erkrankungen nicht verwertbar, sondern
llen nur ein Beweis sein, welchen Trugschlüssen man unter Laboratoriums-
edingungen losgelöst vom Krankenbett ausgesetzt ist. Das eine Mal — bei der

Maus — haben wir es mit Wirten zu tun, die gesund sind und unter völlig gleich
Ernährungs- und Milieubedingungen stehen, und bei denen spontan das bun
Bild der Streptokokkenerkrankungen überhaupt nicht vorzukommen schein
das andere Mal — beim Menschen — um Wirtsorganismen, die stets in Symbio
mit den Diplo-Streptokokken leben, und die irgendwann mehr oder weniger schwe
Erkrankungen durchmachen, bei denen Streptokokken eine Rolle spielen. V
der Vielheit der Konstitution, von den wechselnden Milieubedingungen usw. s
gar nicht gesprochen. Daraus ergibt sich wohl, daß man die Ergebnisse des Mäus
experimentes nur mit großer Vorsicht auf das Studium der Pathologie der mensc
lichen Streptokokkenaffektionen beziehen kann.

Wir wollen nun zur Illustrierung und Ergänzung der Gegenübe
stellungen der chemotherapeutischen Empfindlichkeit grüner und häm
lytischer Streptokokken trotz der oben mitgeteilten Bedenken gegen da
Mäuseexperiment Befunde der Tierpathogenität beider Zustandsforme
der Streptokokken mitteilen.

Zunächst bringen wir eine Tabelle (5), aus der die Pathogenität von 4
grünwachsenden Streptokokkenstämmen hervorgeht, die sämtlich au
dem Blut von Patienten mit fluktuierender Streptokokkeninfektion g
züchtet wurden. Die Versuche wurden mittels intraperitonealer Infektio
weißer Mäuse von ungefähr gleichem Gewicht vorgenommen. Es wurd
je 0,5 ccm 24stündiger Serumbouillonkultur in fallenden Verdünnunge
injiziert. Nach 24 Stunden wurden die überlebenden Mäuse getötet
alle Tiere seziert und von Herzblut, Milz und Peritoneum die injizierte
Stämme auf Blutagarplatten herauszuzüchten versucht. Das Ergebni
dieser Versuche enthält die folgende Tab. 5.

Tabelle 5. *Mäusepathogenität von aus chron. Inf. gezüchteten Streptokokkenstämmen*
(Prüfung mit intraperitonealer Infektion.)

Nr.	Anzahl der untersuchten Stämme	Diagnose	Es haben *getötet:* mit 0,5				*nicht getötet*	
			Vollkultur	1:10 Kultur	1:100 Kultur	1:1000 Kultur	aber aus der Maus züchtbar	u. nicht züchtbar aus Maus
1	20	Endokarditis	6	3	—	—	2	9
2	13	Polyarthritis	3	—	—	—	1	9
3	3	Neuritis	—	—	1	—	—	2
4	1	Cholangitis	—	—	—	—	—	1
5	1	Chorea	—	—	—	—	—	1
6	3	Chron. Infekt. ohne bestimmte oder wechselnde Lokalisation	—	—	—	1	—	2
7	41	Fluktuierende Streptokokkeninfektion	9	3	1	1	3	24

Aus dieser Zusammenstellung sehen wir, daß mehr als die Hälfte de
Stämme überhaupt zu keiner Infektion, geschweige denn Erkrankun

geführt haben. Drei von diesen 41 Stämmen waren aus den getöteten Mäusen noch herauszüchtbar; vielleicht hätten diese Stämme bei längerer Beobachtungszeit noch zu tödlicher Erkrankung geführt, obwohl wir auch aus Zeitversuchen wissen, daß manche Stämme bei besonderer Immunitätslage des Wirtes größere Widerstandsfähigkeit besitzen und erst nach längerer Verweildauer im Körper dem Abfangmechanismus des reticulo-endothelialen Apparates zum Opfer fallen. Die übrigen 14 untersuchten Stämme weisen eine gewisse Mäusevirulenz auf. (Versuche durch tägliche Tierpassage derartiger Stämme virulenter für die Maus zu machen, sind fehlgeschlagen.) Nur ein einziger von 41 Stämmen tötete noch in einer Verdünnung von 1 : 1000.

Ein ganz anderes Bild bietet eine Übersicht von 50 hämolytischen Streptokokkenstämmen verschiedener Herkunft. Die Angaben und Einstellungsergebnisse dieser Streptokokken entstammen den Protokollbüchern der chemotherapeutischen Abteilung des Institutes für Infektionskrankheiten „Robert Koch“, die mir liebenswürdigerweise zur Verfügung gestellt wurden. Technik und Versuchsanordnung ist die gleiche wie oben angegeben, nur mit dem Unterschied, daß die Infektionsmenge bei den hämolytischen Streptokokken entsprechend kleiner gewählt wurde. Statt 0,5 ccm, wie bei den grünen Streptokokken wurde nur 0.3 ccm injiziert.

Tabelle 6.

Mäusepathogenität von 50 hämolytischen Streptokokkenstämmen verschiedener Herkunft.

Nr.	Anzahl der untersuchten Stämme	Herkunft der Stämme	Es haben getötet bei intraperitonealer Infektion mit 0,3 ccm				Es haben bei 1:10 nicht getötet, waren		Bemerkungen
			1:10	1:100	1:1000	>1:1000	aber n. 24 St. heraus züchtb.	nicht heraus züchtbar	
1	4	Blut	—	1	2	—	—	1	
2	5	Phlegmoneneiter	—	1	4	—	—	—	
3	2	Schädelnebenhöhleneiter	1	—	1	—	—	—	
4	14	Absceßeiter	4	1	8	—	1	—	
5	4	Gelenkeiter	—	1	3	—	—	—	
6	11	Pleurapunktat	1	2	7	—	1	—	
7	4	Meningitis-Lumbalpunktat	2	—	2	—	—	—	
8	4	Sputum oder Tonsillarabstrich	1	2	—	—	1	—	
9	1	Conjunctivitis	—	—	—	—	1	—	
10	1	Mäuseepidemie	—	—	—	1[1]	—	—	[1] 1:100 Mill.
	50	Hämolyt. Strept.-Stämme	9	8	27	1	4	1	

Ohne weiteres sieht man im Vergleich zu Tab. 5 die großen Unte schiede. Auf interessante Einzelheiten, die aus dieser Tabelle abzuleite wären, wollen wir nicht eingehen, sondern nur darauf hinweisen, da nur ein einziger Stamm, und zwar bemerkenswerterweise ein aus de Blut gezüchteter, weder getötet hat noch auch nur aus den Organe der Versuchstiere herauszuzüchten war.

Wir wollen an dieser Stelle auch eine direkte Gegenüberstellung d Verhaltens beider Gruppen von Streptokokken im Mauskörper ei schieben, betonen aber nochmals, daß sich, da die angewandten Infel tionsmengen verschiedene waren, die Werte noch weiter zu ungunste der grünen Streptokokken verschieben.

Tabelle 7.

Art und Gesamtzahl der Stämme	Es haben getötet					Es haben nicht getöte	
	Voll-kultur	1 : 10 Kultur	1 : 100 Kultur	1 : 1000 Kultur	> 1 : 1000 Kultur	waren aber heraus-züchtbar	nicht heraus-züchtbar
41 grüne Strept.-Stämme	22%	7%	2,5%	2,5%	—	7%	59%
50 hämolytische Strept.-Stämme	—	18%	16,0%	54,0%	2%	8%	2%

Wenn auch diese Übersicht nur Annäherungswerte gibt, so erhä man doch ein verwertbares Bild. Wir sehen, daß die aus akuten Affel tionen gezüchteten Streptokokkenstämme im Durchschnitt wesentlic höhere Virulenz gegen weiße Mäuse besitzen als die grünen Strept kokkenstämme der chronischen Erkrankungen. Ein grundlegend Unterschied, der bei der relativ großen Anzahl der untersuchten Stämm nicht übersehen werden darf, ist freilich der, daß alle 41 grünen Stämm aus dem Blut gezüchtet waren, wo sie der direkten Einwirkung aller A wehrmechanismen des Körpers ausgesetzt waren und möglicherweise d durch variiert wurden. Demgegenüber sei jedoch bemerkt, daß die häm lytischen Stämme fast durchweg unter mehr oder wenig langer Ei wirkung von Eiter gestanden haben, dem ja eine starke bakterie hemmende Eigenschaft (wenn auch in ganz anderem Sinne als Vollblu zukommt. Wir wollen aber an dieser Stelle auf die bakteriologische Detailfragen nicht näher eingehen.

Jedenfalls sehen wir doch aus den bakteriologischen Befunde *daß den grünen Streptokokken, denen keine Sonderstellung im biologisch System zukommt, bei ätiologischer Betrachtung der Krankheiten, bei den sie gefunden werden, auch keine Spezifität zuzubilligen ist. Sie sind Vari tionsformen ubiquitärer Schmarotzer, die durch besondere Bedingung für das pathogenetische Gesamtgeschehen eine sekundäre Rolle spiele*

C. Schluß.

Zum Schluß wollen wir nochmals auf die *Entstehung* der „chro-
nischen Infekte“ eingehen. Wir sind weit davon entfernt, etwa ein neues
Krankheitsbild zu prägen oder zu konstruieren, und halten die Diffe-
renzierung in Nephritis lenta, Anämia lenta, Cholangitis lenta usw.
für unerwünscht. Bei allen diesen Erkrankungsformen werden Bakterien
in den affizierten Organen gefunden, und die Annahme verschiedener
Arten und spezifisch organotroper Stämme hat die verschiedenen Krank-
ıeitsbilder in ihrer Kausalität erklären sollen. Wie wir eingangs, aber
bereits auf Grund der heute fest fundierten Lehren der Variabilität, dar-
gelegt haben, kommt den Keimen, die ubiquitär, mit uns in einem labilen
Gleichgewicht leben, zunächst nur eine untergeordnete Rolle für die
Erkenntnis eines Krankheitsgeschehens zu, und die spezifische Organo-
tropie der Bakterien ist eine Standortsvarietät, die sich an ein neues,
geschädigtes Milieu auf Grund biologischer Grundgesetze anzupassen
gelernt hat.

*Wir glauben vielmehr, daß jedes der oben genannten Krankheitsbilder
ur ein Glied in der Kette eines großen pathogenetischen Geschehens erfaßt,
as in seiner Gesamtheit dem ärztlichen Denken vorschweben muß, um die
hancen der Prognose und der Therapie abwägen zu können.*

Jeder Arzt kennt die Fälle, die mit Angina oder akutem Gelenk-
heumatismus beginnen und im Verlaufe von Dezennien mehr oder
veniger häufig Rezidive davon, dann aber abwechselnd infektiös-ent-
ündliche oder infektiös-toxisch-degenerative Affektionen der Gallen-
vege, der Appendix, des Pankreas, der Gelenke, der Nebenhöhlen, des
ndokards, des hämatopoetischen Apparates, der Nieren, ja jedes mög-
chen Organs durchmachen. Jede dieser Erkrankungen kann akut
uftreten und imponiert als isoliert auftretende infektiös-entzündliche
rankheit; sie kann auch schleichend auftreten und erscheint dann als
lenta“. Jeder einzelne Schub kann so schwer sein, die Resistenz und
nmunitätslage so schwer gestört, daß er als akute, isoliert entstandene
epsis aufgefaßt werden könnte. Es gibt aber gar nicht so seltene Fälle,
e bei genauer Sichtung jeder Kliniker in seinem Material findet, bei
nen ein Organ nach dem anderen infektiös-entzündlich erkrankt. Die
anifestation der Erkrankung erfolgt jedenfalls stets erst nach häma-
gener Infektion, bzw. Fernwirkung auf infektiös-entzündliche oder
fektiös-toxische Prozesse an anderer Stelle im Organismus. Wie wir
üher bereits betont haben, kann man mit geeigneter Methodik bei
ıchen Individuen, die ihrem Konstitutionstyp nach zur fluktuierenden
fektion disponiert sind, mit nahezu 100% Sicherheit zu irgendeiner Zeit
e Erreger, die fast ausnahmslos der Diplo-Streptokokkengruppe an-
hören, aus dem Blut züchten. (An anderer Stelle, hier würde es zu
it führen, werden wir unsere Untersuchungsbefunde breiter mitteilen.)

Darüber, daß die Mundhöhle die wichtigste Eintrittspforte ist, wir im Augenblick nicht mehr diskutiert. Wohl aber darüber, ob Tonsille oder Zähne. Uns scheint es, als ob diese Frage wichtiger vom prophy laktisch-hygienischen Standpunkte ist, nach dem man die „chronisc fluktuierende Streptomykose“ als Volksendemie betrachten muß, a vom pathogenetischen oder therapeutischen. Daß wir einen sicher a Infektionsquell festgestellten, ohne Gefahr einer massigen Aussaa zugänglichen Herd, von dem aus jeder Zeit, je nach Immunitätslage un aktueller Disposition, ein bakterieller Schub in die Blutbahn erfolge kann, restlos zu beseitigen bemüht sein werden, steht außer Frag Das ist vor allem der Fall, wenn die Infektionsquelle in einem aktiv en zündlichen fokalen Prozeß zu suchen ist. Denn daß eine dabei en stehende Höhle eine ideale Kulturstätte für Bakterien darstellt, ist jede zeit leicht zu beweisen. Wir verweisen hier nur kurz auf die Arbeite *Rosenows*, der den Zähnen eine wesentlich größere Bedeutung für di Entstehung der „chronischen Infektionen“ beimißt, mit dem wir jedoc nicht in allen Punkten seiner Schlußfolgerungen übereinstimmen. Unse Indikationsstellung zum aktiven Vorgehen bei fokalen Infektionen deck sich eher mit den Anschauungen *Schottmüllers* in dieser Frage.

Wesentlich schwieriger und wichtiger ist die Entscheidung bei de Tonsillen. Sie sind ein wichtiger lymphatischer Apparat, der einersei eine Abfangsvorrichtung erster Ordnung und andererseits einen Real tionskörper darstellt, der freilich auch, aber nur bei besonderer Anlag eine Bakterienbrutstätte sein kann. Wir kennen die Fälle, wo gerad erst nach der der Tonsillektomie — die Tonsillotomie lehnen wir übe haupt ab — eine hämatogene Aussaat erfolgt, die bei womöglich zu Zeit gerade ungünstiger Immunitätslage eines Organes dort zur Meta stasierung oder gar bei allgemein herabgesetzter Resistenz zur Seps führt. Wir kennen aber, das sei zugegeben, auch andererseits die Fäll wo nach der Tonsillektomie schlagartig eine Umstimmung der Ko stitution erfolgt und eine besondere Widerstandsfähigkeit gegen di Erkrankungen, bei denen die Keime der Diplo-Streptokokkengrup eine Rolle spielen, die Folge ist.

Auf Grund dieser Darlegungen wird es uns nicht verwunder *wenn wir gelegentlich auch bei klinisch Gesunden Diplo-Streptokokke in der Blutbahn werden nachweisen können.* Ist das doch vorerst nu ein Zeichen, daß die Keime die Organbarrière durchbrochen habe aber in allen Organen auf eine für das Individuum günstige Immunität lage gestoßen sind und somit keinen Nährboden zur Weiterentwicklu gefunden haben. Beim Durchtritt durch Haut und Schleimhäute hab die Keime zunächst einen Virulenzsturz erlitten (*Neufeld*), werden da durch die normalen bakterienfeindlichen Kräfte des Blutes weiter a geschwächt und in der Entwicklung gehemmt, schließlich in dem ang

nommenen Falle in den Abfangsapparaten, dem R. E. S., phagocytiert und unschädlich gemacht. Derartige als Zufallsbefunde gezüchtete Keime zeigen auch alle Zeichen eines saprophytären Stammes, sie sind anhämolytisch, tierapathogen, haben eine ganz niedrige chemotherapeutische Empfindlichkeit und reißen bei der Kultivierung leicht ab. Finden solche in die Blutbahn eingedrungenen Schmarotzer aber ein konstitutionell oder dispositionell vorbereitetes Organ, und ist der große Abfangsapparat des Organismus, das R. E. S., geschädigt oder ausgeschaltet, so siedeln sie sich an, vermehren sich und ein neuer Herd ist da, von dem aus dauernd Schübe in die Blutbahn erfolgen werden. Jetzt ist aus dem Infekt die infektiöse Erkrankung eines Organs geworden, bei günstiger oder vielmehr ungünstiger Gelegenheit kommt es zu neuer Metastasierung, und je nach der aktuellen Variabilität der Keime, der Resistenz der einzelnen Organe oder des Gesamtorganismus, vor allem aber je nach der Bereitschaft im R. E. S. resultiert eine foudroyante oder schleichende Erkrankung. Die Kette zum „chronischen Infekt" ist geschlossen.

Die Keime sind ubiquitär, bewohnen als Schmarotzer stets die Schleimhäute, vor allem Mund- und Nasenhöhle jedes Menschen. Der Einbruch in die Blutbahn ist bei der Riesenoberfläche der Schleimhäute mit ihren Krypten und Läsionen möglich, ja wahrscheinlich. *Die Erkrankung aber ist eine Resultante aus angeborener oder erworbener Disposition, aktueller Resistenz von Gesamtorganismus oder Einzelorgan und schließlich vom biologischen Zustand (Entwicklungsmöglichkeit, Variabilität) der Mikroorganismen. Die chronisch fluktuierende Streptomykose ist eine Pandemie an volkshygienischer Bedeutung der Tuberkulose und Syphilis kaum nachstehend, bei deren Bekämpfung die durch den ätiologisch forschenden Bakteriologen heute zu leistende Arbeit mehr auf prophylaktisch-hygienischem und prognostischem Boden liegt als auf diagnostischem.*

Literatur.

Adler und *Singer*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, **41**. 1924; Med. Klinik 1925, S. 429. — *Almquist*, Journ. of infect. dis. **35**, 341. 1924. — *Del Baere*, Wien. klin. Wochenschr. 1925, S. 1130. — *Feldt* und *Schott*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **107**, H. 2, 453; 1927. — *Fränkel* und *Kuttner*, Ergebn. d. ges. Med. **9**, 41. — *Freund, R.*, und *E. Berger*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 20, S. 625. — *Freund, R.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 35; 1925, Nr. 21; Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **106**. 4. S. 627. 1926; Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 19. — *Gottschlich*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **93**, H. 1/4. 1924. — *Howell*, Journ. of infect. dis. **30**, 299. — *Jollos*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **93**, H. 1/4. 1924. — *Jungeblut*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **107**, 357. 1927. — *Lange, Br.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 48. — *Lange, C.*, Klin. Wochenschr. 1922, S. 475. — *Lieske, R.*, Allgemeine Bakterienkunde. Borntraeger 1926.

— *Loewenhardt*, Zeitschr. f. klin. Med. **97**. 1923. — *Lubarsch*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **246**, 323. — *Matuschka* und *Rosner*, Die Malariatherapie der Syphilis. Wien: Springer 1927. — *Morgenroth*, Berlin. klin. Wochenschr. 1919, S. 1172; Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **93**, H. 1/4. 1924. — *Neufeld, F.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 1 u. 3; 1925, S. 341. — *Philipp*, Arch. f. Gynäkol. **121**, 320. 1924. — *Rother, W.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 2 u. 13. — *Saxl* und *Donath*, Wien. klin. Wochenschr. 1924, Nr. 26; 1925, Nr. 2; Klin. Wochenschr. 1925, S. 1866. — *Schottmueller*, Münch. med. Wochenschr. 1927, Nr. 36, S. 1527. — *Schnitzer* und *Munter*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1921, S. 96 u. 107; 1923, S. 366. — *Schnitzer* und *Pulvermacher*, Münch. med. Wochenschr. 1923, S. 866. — *Schnitzer* und *Lewy*, Seuchenbekämpfung 1926, 5/6. — *Silberstein*, Sitzungsber. d. Berlin. mikrobiol. Ges. 1927. — *Topley*, Lancet **1**, 477, 531. 1926. — *Webster*, Americ. journ. of hyg. **5**, 335. 1925. — *Wámoscher*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **107**, 1. 1927.

(Aus der II. medizinischen Klinik der Charité.)

Ein Fall von Sklerose der Arteria Pulmonalis*.
(Morbus Ayerza-Arrillaga.)

Von
Dr. **Juan Ducach**, Argentinien. (Cordoba).

Mit 2 Textabbildungen.

Im folgenden sei ein von uns in der II. med. Klinik der Charite beob-
chteter Fall dieses seltenen und eigenartigen Symptomenkomplexes be-
hrieben. Er wurde zuerst (1901) von *A. Ayerza* (Buenos Aires) meister-
aft geschildert und als *Ens Morbi* mit dem Namen „*Cardiaques Noirs*"
ezeichnet. Sein Schüler Arrillaga, der über dieses Krankheitsbild eine
usführliche Monographie publizierte, machte besonders auf die klini-
hen und röntgenologischen Befunde aufmerksam. Bei seinen *histo-
athologischen Untersuchungen* gelang es ihm auch, in einigen Fällen die
pirochaeta pallida in den Läsionen der Arteria pulmonalis nachzu-
eisen.

In Deutschland war es zuerst *Romberg*, der auf dieses Krankheitsbild
ingewiesen hat.

Die pathologisch-anatomischen Grundlagen der Pulmonalsklerose
urden auch von zahlreichen Autoren eingehend untersucht. Die Ätio-
gie und Pathogenese ist bisher noch nicht vollständig geklärt.

Ich gehe kurz auf meine *eigene Beobachtung* ein.

Patient G. V., 40 Jahre alt.

Familienanamnese: Ohne Besonderheiten.

Eigene Anamnese: Der Patient hat vor 1917 keine erwähnenswerten Krank-
eiten durchgemacht. Geschlechtliche Infektion wird verneint. Seit Weihnachten
917 leidet er an zunehmender Atemnot und starkem Husten mit reichlichem,
hleimigem Auswurf, der auch noch jetzt besteht. Gleichzeitig traten Kopf-
hmerzen und leichte Schwindelanfälle auf; nach reichlichen Mahlzeiten Herz-
lopfen. Die Füße schwollen besonders bei längerem Stehen und auch abends
n, das Gesicht wurde dabei allmählich immer dunkler und blauer. Es traten
ahlreiche blaurote Punkte und Pusteln im Gesicht und am Körper auf. Auch die
hren, Nase und Füße wurden blau. Der Patient wurde durch zunehmende
temnot arbeitsunfähig und im Februar 1927 zum ersten Male in die Klinik ein-
eliefert.

* Vorgetragen im „Verein für Innere Medizin", Dezember 1927.

Status praesens: Dezember 1927.

Patient 1,78 m groß. Gewicht: 60 kg.

Dunkelblaue Cyanose des Gesichts bis zum Hals, besonders der Lippen, Ohren und Nase. Livide Verfärbung der Hände und Füße, Knie und Ellenbogen. Trommelschlägelfinger. Die Zunge ist blaurot und belegt; hintere Rachenwand cyanotisch und stark injiziert, zu Blutungen neigend. Links Glasauge wegen Verletzung durch Granatsplitter. Fieber besteht zur Zeit nicht. Ernährungszustand schlecht, atrophische Muskulatur, stark eingesunkene Schlüsselbeingruben. mäßige Kyphoskoliose der Wirbelsäule.

Lungen: Thorax emphysematös und in Inspirationsstellung. Respiratorische Exkursionen beschränkt. Intercostalräume verbreitert. Der Patient ist auch in der Ruhe dyspnöisch und zeigt alle typischen Symptome vom Emphysem und chronischer Bronchitis. Keine klingenden Rasselgeräusche. Der Respirationsrhythmus ist beschleunigt (25—30 in der Minute).

Herz: Spitzenstoß im 6. Intercostalraum außerhalb der Mamillarlinie. Die relative Herzdämpfung ist stark nach links und mäßig nach rechts erweitert. Herztöne rein. Der zweite Pulmonalton ist akzentuiert. Keinerlei Geräusche. Das Elektrokardiogramm zeigt eine negative IA-Zacke in erster Ableitung.

Puls: Regelmäßig, etwa 90—100 in der Minute. Blutdruck: In normalen Grenzen (120/80 R. R.).

Auffallend ist, daß es trotz der starken Cyanose und Dyspnöe und der erkennbaren Herzerweiterung nach rechts, grobe Dekompensationserscheinungen, wie Ödeme und Ascites fehlen. Die Leber des Patienten ist etwas vergrößert, die Milz nicht tastbar. Der Patient hat eine starke *Hyperglobulie*: bei Entnahme am Finger von *$7^1/_2$ Millionen* und am Ohr von *$8^1/_2$ Millionen Erythrocyten*. Hämoglobin: 140%. Die Leukocytenzahl ist normal. Eosinophile auf 16% vermehrt. Die WaR. ist wiederholt negativ ausgefallen.

Die *Gasanalyse des Blutes*, die ich der Freundlichkeit des Privatdozenten Dr. *Kroetz* verdanke, ist folgende: Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes 71%; arterielle CO_2-Spannung (aus CO_2-Gehalt im arteriellen Blut und aus der CO_2-Bindungskurve): 69,4 mm Hg. Alveoläre CO_2-Spannung (nach *Haldane*): 64,7 mg Hg.

Die *Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge* mittels Trypanrot, die ich Herrn Dr. *Wollheim* verdanke, ergibt einen niedrigen Wert bei sehr hohem relativen Erythrocytenvolumen: Relatives Volumen der Erythrocyten (Hämatokrit): 72,2%. Zirkulierende Plasmamenge 1083,5 ccm = 18,1 ccm pro Kilogramm Körpergewicht. Zirkulierende Blutmenge 3897,7 ccm = 65,3 ccm pro Kilogramm Körpergewicht. Die Capillarmikroskopie (*Wollheim*) zeigt an den cyanotischen Stellen eine starke Erweiterung des subpapillären Capillarplexus. Beide Befunde entsprechen dem, was auch bei starken flächenhaften Cyanosen anderer Pathogenesen von genanntem Autor beschrieben wurde.

Der *Röntgenbefund* ist besonders wichtig. Dr. *H. H. Berg** (Röntgenabteilung der II. medizinischen Klinik) stellte fest: Zwerchfelle beiderseits tiefstehend, abgeflacht und beweglich. Herzfigur mit deutlicher Verbreiterung nach links, vorspringendem Pulmonalisbogen und Aortenknopf. Hilusgefäßschatten beiderseits stark verbreitert. Herzfigur nach rechts ohne deutliche Verbreiterung. Bei Drehung in den 1. Schrägdurchmesser wird der Pulmonalbogen deutlicher, und bereits bei einer Stellung von ziemlich genau 45° sieht man in Höhe desselben einen ziemlich kreisrunden, fast markstückgroßen Schatten im Gefäßband, der unterhalb des Aortenbogens und, wie sich auf dem Film zeigt, ventral vor dem linken

* Bei dieser Gelegenheit möchte ich Herrn Privatdozent Dr. *Berg* für seine wertvolle Hilfe verbindlichst danken.



Abb. 1. Sagittal-Aufnahme.



Abb. 2. Schrägdurchmesser.

Hauptbronchus projiziert erscheint. Der Tiefendurchmesser des Herzens (in Gegend des linken Vorhofs) ist kaum vermehrt. Der beschriebene runde Schatten läßt sich auch im umgekehrten ersten Schrägdurchmesser sehr deutlich sehen, während man im zweiten Schrägdurchmesser (45°) dicht unterhalb der Bifurkation ein bogenförmiges Schattenband aus der Pulmonalisgegend über das Retrokardialfeld ziehen sieht. Die Gefäßzeichnung in der ganzen Lunge ist deutlich vermehrt, besonders auf der rechten Seite. Bei starker Strahlung glaubt man im Aortenknopf einen feinen sichelartigen Randschatten eben zu erkennen. In dem beschriebenen runden Schatten, der auf dem Film im ersten Schrägdurchmesser am besten dargestellt ist, glaubt man ebenfalls einen schmalen Verdichtungssaum, besonders am dorsalen unteren Rande zu erkennen, allerdings hat er keine sehr hohe Dichte. Bei der Durchleuchtung kann man am linken Hilus deutlicher als am rechten eine Eigenpulsation des Gefäßschattens erkennen (*Savini*).

Die Röntgenuntersuchung erlaubt folgende Aussage: Deutliches Emphysem. Linksvergrößerung des Herzens. Diese Formveränderung kommt ganz wesentlich durch Vergrößerung des linken unteren Bogens. Ob und wie weit an der Linksverbreiterung der Herzfigur der rechte Ventrikel beteiligt ist, läßt sich nicht sicher röntgenologisch feststellen. Ebensowenig läßt sich eine gewisse Vergrößerung der rechten Kammes etwa ausschließen. Für Erweiterungen der Vorhöfe kein Anhalt. Der vorspringende Bogen der Arteria pulmonalis ist Ausdruck einer Erweiterung des Hauptstammes der Arterie, wie sie bei erhöhtem Druck im Lungenkreislauf (Stauungslunge) und in Verbindung mit vergrößertem rechten Ventrikel beobachtet wird. Die Verzweigungen der Pulmonalis sind ebenfalls (Hilusgefäße) verbreitert, und auch die periphere Lungenzeichnung ist sehr verstärkt. Der runde Fleck im Gefäßband im ersten Schrägdurchmesser dürfte dem axial eingestellten Stück des linken Astes der Pulmonalarterie unmittelbar hinter der Teilungsstelle entsprechen. Dieses Gefäß ist weiter als in der Norm, vermutlich ist auch die Wand desselben verdichtet, wenn hierfür auch wegen des Pulsationseffektes bei der Aufnahme infolge Unschärfe keine ganz sicheren Beweise vorliegen. Die Eigenpulsation ist am linken Hilusgefäß deutlich. Die Aorta ist lang und enthält sehr wahrscheinlich ebenfalls Wandverdichtungen. Die klinische Diagnose einer Pulmonalsklerose erscheint mit dem Röntgenbefund wohl vereinbar. Sie wird gestützt durch die Beobachtung der *Erweiterung der Pulmonalarterie* und insbesondere durch den allerdings nicht völlig gesicherten Befund der Wandeinlagerung bzw. Wandverdichtung des axial getroffenen Hilusastes. Auffallend ist auch die *fehlende Vergrößerung der Vorhöfe* bei so starker Stauung. Daß die Pulmonalis in Gegend der Teilungsstelle als runder Fleck sichtbar ist, ist an und für sich nichts Auffälliges (*Frick*), auch die Erweiterung des Kalibers kommt bei den verschiedensten Zuständen vor. Hierfür würde, wenn auch ohne eindeutigen Beweis, die Beobachtung der außerordentlich *verstärkten Gefäßzeichnung* in den peripheren Lungenabschnitten sprechen.

Klinische Epikrise: Wenn wir bei diesem Patienten den gesamten Symptomenkomplex zusammenfassen, so kommen wir zu dem Schluß, daß seit 10 Jahren sich ein chronischer Prozeß in dem kleinen Kreislauf allmählich entwickelt hat und infolgedessen eine kompensatorische Reaktion seitens des Herzens mit *Hypertrophie der rechten Kammer*, hochgradiger dunkler *Cyanose* und starker *Dyspnöe* sich eingestellt hat. Auf Grund der genannten Symptomatologie sehen wir das Krankheitsbild als eine *Sklerose der Pulmonalis* an, zumal alle von *Ayerza* und *Arrillaga* angegebenen klassischen klinischen und röntgenologischen Symptome

rhanden sind. Differentialdiagnostisch sei zunächst darauf hinge-
esen, daß es sich um keine erworbene *valvuläre Affektion* handeln kann,
keinerlei Geräusche zu hören sind. Die meist kongenitalen Erkran-
ngen wie *Pulmonalstenose, Persistenz des Ductus Botalli* und eines
fenen Foramen Ovale sind relativ leicht von der Pulmonalsklerose zu
terscheiden, da die Cyanose und die anderen Symptome meist schon
den 1. Lebensjahren erscheinen, ja, sogar der Geburtshelfer gelegent-
h die Diagnose stellen kann. Bei der Persistenz des Ductus Botalli
rt man gewöhnlich ein *starkes systolisches Geräusch* an der Pulmonalis,
s bei diesem Patienten gleichfalls nicht vorhanden ist. Für die Pul-
onalsklerose spricht ebenfalls die *allmähliche Entwicklung* der Krank-
it (10 Jahre). Der Patient hat den Krieg als Artillerist mitgemacht,
as bei Pulmonalstenose oder einem anderen kongenitalen Herzfehler
sgeschlossen gewesen wäre. Die *Polycysthaemia rubra* unterscheidet
h von vorliegendem Krankheitsbild zunächst durch die Gesichtsfarbe,
e bei *Vaquez* mehr rot als blau ist. Auch existiert beim *Vaquez* keine
hebliche Dyspnöe, dagegen eine große Milz.

Die Sklerose der Pulmonalis *entwickelt* sich meistens im 30. und
. Lebensjahr. Gewöhnlich gehen schon chronische Lungenleiden
ronchitis, Asthma, Pleuritis) voraus, die schließlich zu einem Elastizi-
tsverlust der Alveolen führen. Es entsteht das klinische Bild des
nphysem nach *Ayerza* und anderen Autoren, wahrscheinlich die Haupt-
sache der Pulmonalsklerose. Die chronischen Lungenbeschwerden
hren zu einer funktionellen Störung im kleinen Kreislauf und infolge-
ssen zu einer Hypertrophie des rechten Ventrikels und stärkster
yanose („schwarze Herzleidende" nach *Ayerza*).

Als 1924 *Arrillaga* und *Elizalde* in einigen Fällen von Pulmonal-
lerose *Spirochäten* in den Lungengefäßen autoptisch nachweisen konn-
n, hat der erstere seine Meinung bezüglich der Ätiologie geändert. Nach
iner neuesten Auffassung handelt es sich stets um eine luetische Er-
ankung. Andere Autoren dagegen, wie *Osler*, *Ljungdahl*, *Fischer*,
aquez und *Giroux* vertreten die „*Mechanische Ätiologie*". Sie behaupten,
ß die Pulmonalsklerose mit oder ohne Atherom immer dann entsteht,
enn ein übermäßiger Druck im kleinen Kreislauf vorhanden ist. Gegen
ese Theorie spricht einerseits die Häufigkeit der Mitralstenose und des
nphysems und andererseits die Seltenheit der Pulmonalsklerose.

Wir haben bezüglich der *Pathogenese* folgendes hervorzuheben: Ver-
derung der Gefäßwände durch Entzündungen (meist luetisch?). Es
tsteht eine *Arteriitis pulmonalis* (Arrillaga). Dazu kommen noch me-
anische Störungen im Kreislauf, die schließlich zu einer Sklerose der
ungenarterie führen. Das *histologische Präparat* der Lungengefäße zeigt
ne starke Verdickung der Intima und eine Hyperplasie der Media. Die
astischen Fasern verschwinden und statt dessen findet man eine starke

Wucherung des Bindegewebes. Die Adventitia ist unverändert. Diesen Prozeß kann man besonders in den Arteriolen und Capillaren der Pulmonalis feststellen. Der Stamm hingegen ist meist frei von arteriosklerotischen Veränderungen. Die Wände der Arteriolen und mittleren Arterien sind verhärtet bis zur Verkalkung. Das Herz ist meist groß und kugelförmig, durch übermäßige Hypertrophie der rechten Kammer. Die Pulmonalklappen sind nicht verändert.

Über die funktionelle Pathologie ist folgende zu sagen: Das Verschwinden der Lungenelastizität und die Verengerung der Pulmonalgefäße durch den arteriosklerotischen Prozeß führen u. a. zu einer Hypertrophie der rechten Kammer. Es bildet sich die charakterische hochgradige Cyanose aus, da der in der Pulmonalis herrschende Widerstand allmählich größer wird als die Kraft der rechten hypertrophierenden Kammer. Auch mit Sauerstoffbehandlung tritt keine Besserung der Cyanose ein, da hierdurch kein Ersatz für die durch die Sklerose zu geringe Blutmenge zur Arterilisation in die Alveolen geschaffen wird. Aber wie schon die Gasanalyse des Arterienblutes zeigt, ist auch der Sauerstoffaustausch sehr gestört durch die starke arteriosklerotische Veränderung der Capillaren. Diese starke Cyanose erklärt sich also durch 3 Faktoren:

1. Durch die Verengerung der Pulmonalgefäße,
2. durch die Herabsetzung des Sauerstoffgehaltes des arteriellen Blutes bzw. die Vermehrung der CO_2 (*Straub*) und
3. durch die Erweiterung des subpapillaren Capillarplexus der Haut (*Wollheim*).

Noch auf zwei besondere Symptome der Kreislaufinsuffizienz möchte ich aufmerksam machen. Bei der klinischen Untersuchung ist das erste Symptom, das sofort ins Auge fällt, die ganz besonders starke *Cyanose*, hauptsächlich am Gesicht bis zum Halse und an den Extremitäten. Beim Husten und anderen minimalen Anstrengungen werden die Patienten geradezu schwarz. Sehr charakteristisch ist die Tatsache, daß die Cyanose beim Schlafen stärker wird und daß sie auch bei absoluter Ruhe besteht. Auch die *Dyspnöe* wird allmählich immer stärker und besteht schließlich auch bei völliger Ruhe des Kranken. Besonders interessant ist ebenfalls die *Insuffizienz des rechtem Ventrikels* ohne grobe Dekompensationserscheinungen (*Largeau*). Noch ein merkwürdiges Symptom bei dieser Krankheit ist die unwiderstehliche Neigung der Patienten zum *Schlafen*.

Die Prognose ist durchaus ungünstig. Von dem Erscheinen der ersten Symptome bis zum Beginn der Dekompensationsphänomene vergehen oft viele Jahre, während dieser Zeit ist der allgemeine Zustand der Patienten meist ziemlich gut. Durch die zunehmende Sklerose der Lungengefäße verstärken sich die Dekompensationserscheinungen, und

e Patienten kommen zum Exitus wie gewöhnliche dekompensierte erzkranke. Eine häufige Komplikation dieser Krankheit ist die Bronchoeumonie.

Wenn auch die Prognose ungünstig ist, so können doch die Patienten i richtiger Behandlung sogar mehrere Jahre am Leben bleiben.

Eine spezifische Therapie gegen die Pulmonalsklerose besteht ebenwenig wie gegen die allgemeine Arteriosklerose. *Arrillaga* empfiehlt ets die antiluetische Behandlung, selbst wenn die WaR. negativ sfällt. Bei unserem Patienten war dies der Fall. Er ist trotzdem mit smut und Jod behandelt worden und es scheint eine leichte Besserung getreten zu sein.

Wir hoffen, hier klargestellt zu haben, daß die Diagnosestellung bei der lmonalsklerose bei richtiger Einschätzung der klinischen und röntgengischen Befunde relativ einfach ist und wir nicht auf den Obduktionsfund angewiesen sind, wie von zahlreichen Autoren behauptet wird.

Literatur.

[1] *Arrillaga, F. C.*, Esclerosis secundaria de la arteria pulmonar y su cuadro nico. Buenos Aires 1912. — [2] *Arrillaga, F. C.*, La arteritis pulmonar y su cuadro nico (Cardiacos negros). Buenos Aires 1925. — [3] *Arrillaga, F. C.*, Aneurismes artère pulmonaire chez les cardiaques noirs. Bull. et mém. de la soc. méd. des p. de Paris. 1925. — [4] *Arrillaga, F. C.*, Sklerose de l'artère pulmonaire. Société dicale des Hopitaux Paris 1924, S. 292. — [5] *Arrillaga, F. C.* Esclerosis de la eria pulmonar. Revista Medica Latino-americana. Buenos Aires 1925, S. 1097 — *Arrillaga, F. C.* und *Tobias, J. W.* und *R. G. Cabred*, Sclerose de l'artère pulnaire Presentation de malades et de pieces anatomiques. Sesion de la Asociacion dica Argentina en honor del profesor Vaquez. Buenos Aires. — [7] *Arrillaga, F. C.* d *Elizalde*, Caracteres histopatológicos en la enfermedad de Ayerza. Sociedad Biologia **4**, 12. 1920; Revista de la Asociacion Medica Argentina 1920, Nr. 193 194, S. 131; Comptes Rendus de Societe de Biologie de Paris **22**, 1. 1921 S. 161. *rrillaga*). — [8] *Aust, C.*, Kasuistischer Beitrag zur Sklerose der Lungenarterie. inch. med. Wochenschr. 1892, Nr. 39, S. 689. — [9] *Bordet, E.*, Radiologie de rtère pulmonaire. La Medicine Mars 1922 (*Arrillaga*). — [10] *Bamberger*, Lehrch der Krankheiten des Herzens. Wien 1857 (*Ljungdahl*). — [11] *Brüning, H.*, itersuchungen über das Vorkommen der Angiosklerose im Lungenkreislauf. itr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **30**, 357. 1901 (*Ljungdahl*). — [12] *Bristowe*, ickenig and dilatation of the Pulmonary Artery. Transact. of the pathol. soc. London **2**, 80. 1860 (*Posselt*). — [13] *Blumenfeldt* und *Wollheim*, Zur Beurteilung geborener Herzfehler. Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 9. — [14] *Dittrich, E.*, Beitrag r Diagnostik der Pulmonalsklerose. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **36**. 27 — [15] *Ehlers, W. E.*, Zur Histologie der Arteriosklerose der Pulmonalarterie. rchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **178**, 427. 1904. — [16] *Eymery*, Contrition a l'etude de l'atherome pulmonaire. These Paris 1889 (*Giroux*). — [17] *Epnger* und *Wagner*, Zur Pathologie der Lunge. (Primäre Sklerose der Arteria lmonalis.) Wien. Arch. f. inn. Med. **1**, 88. 1920. — [18] *Escudero, P.*, Un caso Eritrosis con esclerosis de la arteria pulmonar. Sociedad de Medicina interna. ienos Aires (*Arrillaga*). — [19] *Fischer, Walter*, Über die Sklerose der Lungenarterie d ihre Entstehung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **97**, 230. 1909. — [20] *Frick, Karl*,

Zur Deutung des Röntgenbildes im ersten schrägen Durchmesser. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **29**. 1922. — [21] *Gamma,* Sull'arteriosclerosi pulmonare. Pathologica **8**, 299. 1921. — [22] *Giroux,* Sklérose et Athérome de l'artère pulmonaire These. Paris 1910 (*Arrillaga*). — [23] *Hart,* Isolierte Sklerose der Pulmonalarterie. Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 12, S. 304. — [24] *Krutzsch, Guenther,* Über rechtsseitige Herzhypertrophie durch Einengung des Gesamtquerschnittes der kleinen und kleinsten Lungenarterien. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **23**. 1920. — [25] *Ljungdahl, Mate,* Untersuchungen über Arteriosklerose des kleinen Kreislaufs. 1915 (*Lund*). — [26] *Laubry* und *Parvu,* Arteriosclerose généralisée de l'artère pulmonaire. (*Ljungdahl.*) — [27] *Largeau,* L'insuffisance ventriculaire droite These. Paris 1924 (*Arrillaga*). — [28] *Leconte* und *Bordet,* Dilatation aneurismatique de l'artère pulmonaire. Bull. et mém. de la soc. méd. des hâp. de Paris 1924, S. 353 (*Arrillaga*). — [29] *Mönckeberg, G.,* Über die genuine Arteriosklerose der Lungenarterie. Dtsch. med. Wochenschr. **31**, 1243. 1907. — [30] *Marttirolo,* Sulla sclerosi primitiva dell'arteria pulmonare Archivio per le scienze mediche **44**, Nr. 7, S. 124 (*Arrillaga*). — [31] *Maixner, E.,* Lungenarteriosklerose. Ref. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1914, S. 414. — [32] *Mehlin, H.,* Über akute mykotische Arteriitis der Pulmonalarterie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **152**, 257. 1926. — [33] *Mobitz, W.,* Die klinische Diagnose der schweren durch eine isolierte prijmäre Arteriosklerose der Lungengefäße hervorgerufene Herzinsuffizienz. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **142**, 115. 1923. — [34] *Mangini, P.,* Diagnostic radiologique des affections de l'artère pulmonaire. These Paris 1924 (*Arrillaga*). — [35] *Osler,* Principles and Practices of Medicine **3**, 773. — [36] *Osler,* Certains Forms of Cyanosis With. Polycythamia. Bull. of the Johns Hopkins hosp. 1903 (*Arrillaga*). — [37] *Posselt,* Zur Pathologie und Klinik der primären Atherosklerosis pulmonalis. Wien. Arch. f. inn. Med. 1925, S. 356. — [38] *Posselt,* Die klinische Diagnose der Pulmonalarteriensklerose. Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 1625. — [39] *Pezzi* und *Silingardi,* A propos d'un cas d'ectasie de l'artère pulmonaire avec insuffisance de l'appareil valvulaire; Signe radioscopique d'insuffisance pulmonaire. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1923, S. 117 (*Arrillaga*). — [40] *Rogers, L.,* Extensive artheroma and dilatation of the pulmonary arteries without marked Valvular lesions as a not very rare cause of fatal cardial disease in Bengal (*Ljungdahl*). — [41] *Ribierre* und *Giroux,* Sclerose de l'artère pulmonaire secondaire a des processes bronchopulmonaire. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1921, S. 1465. — [24] *Romberg, E.,* Über Sklerose der Lungenarterie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **48**, 197. 1891. — [43] *Sanders, W. E.,* Primary pulmonary arteriosclerosis with hypertrophie of the right Ventricle. Arch. of internat. med. **3**, 257. 1909 (*Arrillaga*). — [44] *Savini, Emil,* Über die radioskopische Diagnose der Pulmonalarteriensklerose. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1915, S. 149. — [45] *Schwalbe, J.,* Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1890, S. 282. — [46] *Straub, H.,* Störungen der physikalisch-chemischen Atmungsregulation. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **25**, 1—191. 1924. — [47] *Vaquez* und *Giroux,* Sclerose généralisée de l'artère pulmonaire. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1908 (*Ljungdahl*). — [48] *Wartin Scott, A.,* A case of Ayerza disease. Dedicated to sir William. Osler 1919, contribution to Medical and Biological Reserch. S. 104[illegible] (*Arrillaga*). — [49] *Weber, Parkes F.,* Secondary Forms of polycythemia rubra Brit. med. journ. 1920 (*Arrillaga*). — [50] *Wätjen, J.,* Isolierte Sklerose der Pulmonalarterie im jüngsten Kindesalter. Dtsch. med. Wochenschr. 1924. S. 713. — [51] *Wollheim, E.,* Zur Funktion des subpapillären Gefäßplexus in der Haut. Klin Wochenschr. 1927, Nr. 45. — [52] *Zeman, F. D.,* Syphilitic. atherosclerosis of the Pulmonary artery presenting clinically. The symptoms of Ayerza's disease. Proc of the New York pathol. soc. **23**, 58—63. 1923 (*Arrillaga*).

(Aus dem Kaiserin Auguste Victoria-Haus, Charlottenburg. — Direktor: Prof. Dr. *Langstein.*)

Fetalismus des kardiovasculären Systems.

Von
Dr. L. Doxiades.

Als Fetalismus habe ich die Persistenz eines Zustandes aus der Zeit vor der Geburt bezeichnet und betont, daß derselbe sich besonders in dem Verhalten des kardiovasculären Systems ausdrückt. Fetalismus des kardiovasculären Systems fand ich in 90% der von mir untersuchten Frühgeburten. Als frühgeborenes Kind bezeichnet man dasjenige, dessen Geburtsgewicht unter 2500 g liegt. Die Zahl der von mir untersuchten Frühgeburten beträgt 82, und zwar im Alter von 1—16 Jahren. Besonders wichtige Merkmale des kardiovasculären Systems aus der letzten Zeit der Fetalperiode, deren Persistenz bei frühgeborenen Kindern und Erwachsenen, ich, als Fetalismus bezeichne, sind: die relative Kleinheit des linken Ventrikels und relative Größe des linken Herzohrs; die relative Größe des rechten Ventrikels, welche mit einer Mächtigkeit der Kranzgefäße rechterseits einhergeht, und relative Kleinheit des rechten Herzohres; die Persistenz des Foramen ovale über das erste Lebensjahr hinaus mit dem dazugehörigen systolischen Geräusch über der Herzbasis besonders im Liegen; der besondere Erregungsablauf im Herzen; die Besonderheiten der Hautcapillaren (Archicapillaren); die arterielle Hypotension der peripheren Arterien mit kleiner Blutdruckamplitude und zuletzt die Mikrosphygmie an der Radialis.

Wie sind nun die Abweichungen von der Norm der einzelnen Abschnitte des fetalischen kardiovasculären Systems zu erklären?

Die Untersuchung embryonaler Herzen zeigt, daß ursprünglich beide Herzohren von ziemlich derselben Größe sind. Noch im 5. Fetalmonat ist das linke Herzohr ein großes Gebilde, welches weit auf den Ventrikel hinabreicht. Die Rückbildung des linken Herzohres setzt am kräftigsten mit dem Verschluß des Foramen ovale ein. Bleibt aber der Verschluß des Foramen ovale aus, so wie es oft bei Frühgeburten der Fall ist, dann findet man bei Autopsien außer dem offenen Foramen ovale auch ein großes linkes Herzohr, einen relativ kleineren linken Ventrikel, einen relativ großen rechten Ventrikel und ein relativ kleines rechtes Herzohr.

Das fetale Herz unterscheidet sich vom extrauterinen normalen Herzen grobmechanisch, durch seine arbeitserleichternden Momente (Foramen ovale, Ductus Botalli).

Die Umschaltung vom Placentargaswechsel zum Lungengaswechsel ist durch das Auftreten eines im Vergleich zum rechten Herzen größeren Druckes im linken Herzen und damit zusammenhängend eine Trennung des arteriellen und venösen Blutkreislaufes und Verschluß der Gefäße und Öffnungen (Ductus Botalli, Foramen ovale, Ductus Arantii).

Was zunächst den Verschluß des Ductus Botalli bei Frühgeburten betrifft, geschieht er nach *Yllpö* bei den kleinsten Frühgeburten langsamer und später als bei kräftigen ausgetragenen Kindern. Ich habe bei Sektionen an Frühgeburten die Beobachtung *Yllpös* bestätigen können.

Von mehreren Autoren wird über einzelne Fälle von Offenbleiben des Ductus Arantii bei älteren Kindern und Erwachsenen berichtet.

Der Verschluß des Foramen ovale geschieht durch das Auflegen der Valvula an den Isthmus, infolge der Blutdrucksteigerung, die im linken Vorhof post partum eintritt. Die Entstehung des Druckunterschiedes zwischen den Vorhöfen ist abhängig in erster Linie von einem neuen Faktor der postuterinen Blutzirkulation, und dieser neue Faktor ist der beginnende Lungenkreislauf. Der Lungenkreislauf ist wiederum abhängig von dem Zustand der Lungencapillaren.

Beim ausgetragenen, reifen Neugeborenen, fließt das Blut durch die Lungenstrombahn schon während der ersten Minuten des postuterinen Lebens zum linken Vorhof ohne Hindernisse und bewirkt eine Steigerung des Druckes und damit zusammenhängend den Verschluß des Foramen ovale. Die Entfaltung der Lunge ist als Folge der guten Durchblutung der Lungencapillaren zu betrachten. Stößt die Durchblutung der Lunge infolge der Unfertigkeit der Strombahn auf Hindernisse, dann ist der Abfluß des Blutes zum linken Vorhof gehemmt, die Drucksteigerung im linken Vorhof klein und die Druckdifferenz zwischen dem rechten und linken Vorhof ist nicht genügend um den Verschluß des Foramen ovale zu bewirken. Ein Unterschied zwischen den Lungencapillaren und den übrigen Körpercapillaren besteht in betreff der Funktion beider Systeme. Die Capillaren z. B. der peripheren Muskulatur funktionieren während des fetalen Lebens genau so, wie im extrauterinen. Die Blutversorgung während der Bewegungen stellt den Capillaren der Muskeln dieselben Anforderungen während des intrauterinen, wie während des extrauterinen Lebens. Die Lunge „bewegt sich" erst nach Einsetzen der Lungenatmung und ihre Funktionstüchtigkeit wird in erster Linie von dem Zustand ihrer wichtigsten Teile, d. h. der Lungencapillaren, abhängig sein. Bei den kleinsten Frühgeburten, die in den ersten Lebenstagen sterben, ist die Lunge meistens stark retrahiert, sieht dunkelrot aus und fühlt sich fleischlederartig an.

Bei überlebenden sieht man oft bei den plötzlich auftretenden as-
ohyktischen Anfällen, daß die Lungendurchblutung eine temporär ge-
störte ist. Im Gegensatz zum Lungenkreislauf ist der große Kreislauf
ler Frühgeburten ein stabilerer. Aus dem Gesagten ist zu ersehen,
daß die Bedingungen für den Verschluß des Foramen ovale bei Früh-
geburten ungünstiger liegen als bei ausgetragenen Kindern. Das Offen-
bleiben des Foramen ovale ist als Symptom des Fetalismus des Herzens
n der Kindheit und später nicht immer klinisch diagnostizierbar.

Von den 4 Symptomen des offenen Foramen ovale bei Erwachsenen —
Herzhypertrophie und Dilation, Geräusche über der Herzbasis, Cyanose,
Dyspnoe, Tachykardie und Stauungserscheinungen — fand ich in der
Kindheit bis zum Pubertätsalter bei Fetalisten als konstant vorhanden
nur eine Herzvergrößerung nach rechts mit Ausladung des 2. Bogens
inks und systolisches Geräusch über der Herzbasis, besonders im Liegen.

Bei 22 der untersuchten 82 Frühgeburten im Alter von 1—16 Jahren
fand ich bei der klinischen Untersuchung ein weiches, nur über der Basis
hörbares, systolisches Geräusch und Vergrößerung des Herzschattens
nach rechts und Ausladung des 2 Bogens links. Es ist bekannt, daß die
anatomischen Verhältnisse nicht bei allen Fällen von offenen Foramen
ovale die gleichen sind. Kleine schlitzförmige Öffnung am vorderen
Gange der Fossa ovalis verläuft ohne Geräuschbildung. Daß ich weder
Cyanose und Änderungen der Herzschlagfrequenz noch Dekompensations-
erscheinungen gesehen habe, hängt mit dem Alter der von mir beobach-
teten Fetalisten (Kinder und Jugendliche) zusammen.

Das im Liegen gut hörbare systolische Geräusch über der Herzbasis
wird beim Aufrichten des Oberkörpers aus der horizontalen Lage leiser.
Bei Herzfernaufnahmen im Liegen und Stehen sah ich, daß besonders
die Ausladung des 2. Bogens links im Liegen stärker wurde.

Die Herzform der Fetalisten, und zwar — vor Beendigung der Periode
der ersten Streckung, von 5—7 Jahre, deutlicher ausgeprägt als später —,
entspricht dem mitralkonfiguriertem Herzen (Ausladung nach rechts
und links im Bereich des 2. Bogens). Bei der Durchleuchtung sieht man
oft Pulsation des rechten Herzrandes.

Die Herzgröße der Fetalisten habe ich durch Paralleluntersuchungen
an Fetalisten und gleichaltrigen, normalen Kindern mit Hilfe von Herz-
fernaufnahmen festgestellt. Ich fand, daß z. B. im 5. Lebensjahr, die
Herzgröße bei Frühgeburten und ausgetragenen Kindern folgende Werte
aufweist:

Herzgröße von 10 Frühgeburten im 5. Lebensjahr			Herzgröße von 10 ausgetragenen Kindern im 5. Lebensjahr		
Mr	Ml	Herz T	Mr	Ml	Herz T
3:2	5:2	8:4	2:7	5:6	8:3

Körpergewicht und Körpergröße waren bei beiden Gruppen von Kindern annähernd gleich.

Aus diesem Auszug eines Teiles meiner Herzgrößentabellen bei Frühgeburten und ausgetragenen Kindern ergibt sich, daß bei Frühgeburten die Relation zwischen rechtem und linkem Medianabstand eine andere ist, als bei ausgetragenen Kindern. Die Transversaldimension des Herzens ist bei den Frühgeburten bis zum Beginn der ersten Periode der Streckung um etwa 0,5 cm größer, als bei ausgetragenen Kindern. Die Relation zwischen den Medianabständen — auch für die Periode vor der Streckung und nach der Streckung des Körpers — ist die gleiche, wie die für das 5. Lebensjahr beschriebene. Die durch Herzfernaufnahmen im Stehen festgestellte, von der Norm abweichende Relation der Medianabstände bei Frühgeburten sprechen für eine relative Größe der rechten Kammer, und zwar im Kindesalter, im Schulalter und später bis zur Pubertät.

Der Erregungsablauf, wie er sich imEkg ausdrückt, zeigt beim Fetalismus ein besonders charakteristisches Bild. Das fetale Ekg zeichnet sich aus durch das Vorhandensein der Sinuszacke.

Die sog. ,,kleinen" Zacken des Ekg-Ap, Ja, J_2, sind oft am fetalen Herzen zu treffen.

Die Jp-(S-)Zacke ist meistens größer oder der J-(R-)Zacke gleichgroß.

Die Fp-Zacke (nach *Groedel*) ist besonders tief und breit. Ich sehe in der Größe der Fp-Zacke einen vorwiegenden Anteil des rechten Herzens im Erregungsablauf und für den Fetalismus als besonders charakteristisch.

Die Kenntnis des Fetalenelektrokardiogramms ist auch für die Praxis von Wichtigkeit

Die Form des normalen menschlichen Ekg (bei Ableitung I) ist charakteristisch durch das Vorhandensein von 3 positiven, nach oben gerichteten Zacken. Dieser Grundtyp des Ekg des normalen gesunden Menschen ist bei den Fetalisten bei Ableitung I durch die oben aufgezählten, konstant auftretenden Abweichungen typisch verändert. Die charakteristische Form des Ekg (bei Ableitung I) im Kindesalter bis zur Pubertät, habe ich durch Aufnahme des Ekg (Ableitung I) bei gesunden Individuen und genauer Bearbeitung der Kurven (Ausmessung der Zacken und exakte Ermittlung der durchschnittlichen Ablaufszeiten der einzelnen Ekg-Teile) bei 30 Individuen ohne fetalistische Merkmale im Alter von 1—12 Jahren festgestellt.

Von meinem Fetalistenmaterial suchte ich mir 30 Fälle aus, welche im selben Alter wie die 30 normalen Individuen standen und dasselbe Körpergewicht und Körpergröße hatten und nahm das Ekg bei Ableilung I ab. Bei der Bearbeitung der Fetalistenelektrokardiogramme ging ich genau so vor, wie bei den normalen, ausgetragenen Individuen. Ich be-

chränke mich hier nur auf eine kurze Übersicht und behalte mir vor, ber die genauen Zahlen in tabellarischer Form zu berichten.

Vorhofs-Ekg.

Die Vorhofszacke ist bei vielen Fetalisten eine zweizipflige, d. h. es ind zwei nebeneinanderstehende, positive Zacken zu sehen.

Bei 30 Fetalisten (Alter 1—12 Jahre) traf ich die Vorhofszacke 8mal zweizipflig.

Bei 30 ausgetragenen, normalen Individuen desselben Alters und erselben Körpergröße war die Vorhofszacke nur 6mal gespalten.

Ich habe bei meinen Ekg-Untersuchungen nur dann eine Spaltung er Vorhofszacke angenommen, wenn beide Zacken in der ersten Abitung deutlich vorhanden und gut meßbar waren.

Andeutung einer Spaltung habe ich gar nicht berücksichtigt. Eine erdoppelung der Vorhofszacke — wie sie bei manchen pathologischen ällen (A-V-Block) vorkommt, habe ich nicht beobachtet.

Als Ursache der Spaltung der Vorhofszacke gelten heute zwei Anchten. Die gesonderte, nicht ganz gleichzeitige Tätigkeit der Vorhöfe inerseits und die dicht aufeinanderfolgende Kontraktion des Venennus und der Vorhöfe andererseits, werden als Ursachen der Vorhofackenspaltung angesehen.

Ich habe eine doppelte Vorhofszacke bei eben geborenen Säuglingen eschrieben und den ersten Zipfel der gespaltenen Vorhofzacke als Sinusacke gedeutet.

Da das Vorhof-Ekg bei Frühgeburten viel häufiger und ausgeprägter uch im späteren Leben die Spaltung der Vorhofzacke aufweist als das orhof-Ekg der ausgetragenen Individuen, muß die Spaltung der Vorhofacke auf eine Persistenz einer fetalen Periode im Erregungsablauf des Ierzens hindeuten. Daß Hypertrophie der Vorhöfe, z. B. bei Mitralenose und -Insuffizienz, eine Spaltung des Vorhof-Ekg erzeugen kann, t bekannt. Über eine Hypertrophie beider Vorhöfe bei Fetalisten kann h nicht berichten und bin geneigt, aus diesem Grunde die Entstehung er ersten Zacke des zweizipfligen Vorhof-Ekg als durch Kontraktion es Venensinus bedingt zu erklären.

Die Ablaufzeit der Vorhofzacke beträgt:

ei normalen Kindern — Durchschnittszahl bei 30 Kindern . . . . 0,070 Sek.
ei Frühgeburten — Durchschnittszahl bei 30 Frühgeburten . . . . 0,075 Sek.
e Ablaufzeit der Sinuszacke bei normalen Kindern . . . . 0,020 Sek.
(bei 30 Fällen 6mal vorhanden)
i Frühgeburten 0,024 Sek.
(bei 30 Fällen 18mal vorhanden)

Wir sehen, daß die Ablaufzeit der Vorhofzacke bei Frühgeburten etwas nger ist, als bei normalgeborenen, ausgetragenen Kindern.

Interessant ist, daß die Ablaufszeit der Sinuszacke bei unseren Untersuchungen 0,024 Sekunden beträgt, und daß die sinoauriculäre Überleitungszeit nach *Eyster* und *Meek* etwa 0,027 Sekunden beträgt.

Die Zacke Ap (Vorhofnachschwankung) fand ich bei den Frühgeborenen 7mal vorhanden, bei den Ausgetragenen dagegen kein einziges Mal. Die Ablaufszeit der Ap-Zacke beträgt 0,02 Sekunden.

Überleitungszeit bzw. Strecke h.

Die Strecke h bietet bei Ausgetragenen und Frühgeborenen keine Besonderheiten.

Die Ablaufzeit der stromlosen Strecke h beträgt bei den ersten 0,053, bei den Frühgeburten 0,057 Sekunden.

Das Kammer-Ekg.

Die beiden Hauptzackengruppen Ja, J, J p und F, Fp, entsprechen bekanntlich der Kammerkontraktion. Für das Kammer-Ekg *im Säuglingsalter* ist charakteristisch:

1. Bei ausgetragenen Individuen — Abteilung I —:

a) die tiefe Jp-Zacke und das allmähliche Kleinerwerden der Ip-Zacke mit zunehmendem Alter,

b) daß die Größe der J-Zacke umgekehrt proportional der Jp-Zacke ist,

c) das Höherwerden der F-Zacke mit zunehmendem Alter.

2. Bei frühgeborenen Individuen:

a) die besondere Tiefe der Ip-Zacke,

b) die oft negative F-Zacke und

c) das Vorkommen der „kleinen“ Zacken.

Für das Kammer-Ekg im *Kindesalter* ist charakteristisch:

1. Bei ausgetragenen Individuen:

a) die konstante Höhe der positiven Zacken J und F,

b) die geringe Tiefe der negativen Zacken Jp und Fp und

c) das Fehlen der kleinen Zacken Ja und J_2.

2. Bei frühgeborenen Individuen:

a) die schwankende Höhe der Zacken J und F,

b) die große Tiefe der Zacken Jp und Fp und

c) das Vorhandensein bei manchen Frühgeborenen der „kleinen“ Zacken Ja und J_2.

Hier muß ich betonen, daß die Ekg-Untersuchungen bei Ausgetragenen und Frühgeborenen unter den gleichen Bedingungen (Saitenspannung usw.) gemacht worden sind. Wir wissen ja, daß z. B. für die Größe der Jp-Zacke die Dämpfung des Galvanometersystems von außerordentlichem Einfluß ist. Als Durchschnittswert für die Größe (Höhe, Tiefe) der Zacken J und Jp fand ich:

bei den Ausgetragenen . . . . J-Zacke 11 mm
Jp-Zacke 2 mm

Somit ist die Jp-Zacke 5mal kleiner als die J-Zacke.

bei den Frühgeborenen . . . . . . J-Zacke 7 mm
Jp-Zacke 7 mm

Somit sind die J-Zacke und Jp-Zacke gleichgroß. Als Durchschnitts-
vert für die Größe (Höhe, Tiefe) der Zacken F und Fp fand ich:

1. bei den Ausgetragenen. . . . . . F-Zacke 3,3 mm
Fp-Zacke 1,1 mm
2. bei den Frühgeborenen . . . . . F-Zacke 3,2 mm
Fp-Zacke 3,4 mm

Bei Ausgetragenen ist also die F-Zacke 3mal größer als die Fp-Zacke.
Bei Frühgeborenen sind die beiden Zacken der Finalschwankung fast
gleichgroß.

Unsere Durchschnittswerte für die positiven Zacken der Initial- und
Finalschwankung und die Relation derselben zu den negativen Zacken
Jp und Fp bei ausgetragenen Kindern stimmen mit den Durchschnitts-
werten anderer Autoren, welche gesunde Erwachsene untersucht haben,
überein.

Frühgeburten haben im Kindesalter und wahrscheinlich auch später
absolut und relativ größere Jp- und Fp-Zacken.

Ekg-Zacken	Ablaufzeiten (Durchschnittswerte) der J	Jp	F	Fp
bei Ausgetragenen . .	0,035	0,030	0,090	0,060 Sek.
bei Frühgeborenen . .	0,035	0,042	0,105	0,090 Sek.

Aus dem Vergleich dieser Werte ergibt sich, daß bei Frühgeborenen
die Zacken Jp, F, und Fp langsamer ablaufen, als bei den gleichaltrigen,
gleichgroßen Ausgetragenen.

Die „kleinen“ Zacken Ja und J_2.

Die Zacken Ja und J_2 wurden bei den Ausgetragenen nicht gefunden.

Bei den Frühgeborenen kam die Ja-Zacke 11mal vor und ihre Ab-
laufzeit (Breite) betrug 0,02 Sekunden.

Die J_2-Zacke kam nur 3mal vor und hatte eine Breite (Ablaufszeit)
von 0,05 Sekunden.

Die Ansicht von *Kraus* und *Nicolai*, daß die Ja-Zacke nicht als
charakteristisch für das normale Ekg anzusehen ist, stimmt mit unserer
Erfahrung über das Ausgetragenen(normales)-Ekg und das Ekg beim
Fetalismus (von der Norm abweichendes) überein.

Die Strecke t.

Die Strecke t ist im Kindesalter meistens deutlich vorhanden und gut abgrenzbar. Das Niveau der Strecke t steht auch im Kindesalter etwas höher als p.

Der Zeitablauf (Dauer) der Strecke t betrug bei den Ausgetragenen (Durchschnittswert) 0,075 Sekunden, bei den Frühgeburten 0,050 Sekunden.

Für die Konfiguration also des Ekg gesunder, frühgeborener Individuen ist im Kindesalter und später (Gesamtzahl der bis jetzt untersuchten Frühgeborenen 82 im Alter von 1—16 Jahren) charakteristisch das Vorhandensein der großen Jp- und Fp-Zacken.

Die Bezeichnung „fetale Zacke" für die große Jp- und Fp-Zacke ist berechtigt.

Die fetalen Zacken Jp und Fp hängen zusammen mit der Vergrößerung des Herzens nach rechts.

Hautcapillaren bei Individuen mit Fetalismus.

Als ein weiteres Merkmal des Fetalismus des kardiovasculären System betrachte ich das Erhaltenbleiben der Archicapillaren über den 6. Lebensmonat hinaus. Meiner Erfahrung nach kann man, auch im Kindesalter, nirgends die Verhältnisse für die Beobachtung der Capillaren so günstig finden als am Nagelrand, wegen der Längsstreckung und Abflachung der Papillen und des dadurch bedingten horizontalen Gefäßverlaufs. Im Säuglings- und Kindesalter ist im allgemeinen der Nagelfalz besser erhalten als im Mannesalter und infolgedessen sind die am Nagelrand gemachten Capillarbeobachtungen bei den ersteren weniger durch lokale Verhältnisse (Handarbeit, Hautpflege, Maniküre) beeinflußt als bei Erwachsenen.

Die Endschlingchen der Nagelfalzcapillaren sind bei ausgetragenen Säuglingen schon wohl ausgebildet und weisen, bei ziemlich regelmäßiger Anordnung, eine deutliche Differenzierung des arteriellen und venösen Schenkels auf. Die Durchschnittslänge der horizontalen Endschlingchen ist im Vergleich zu den Capillaren der Erwachsenen eine viel kleinere (nach eigenen Messungen etwa 0,03—0,07 mm im ersten Trimenon). Die Endschlingchen der Nagelfalzcapillaren bei Frühgeburten im Säuglingsalter sind erstens nicht so regelmäßig angeordnet wie bei ausgetragenen Säuglingen und zweitens besitzen sie keine deutliche Differenzierung des venösen und arteriellen Schenkels.

Wenn man nun das weitere Wachstum der Nagelfalzendschlingchen bei Ausgetragenen und Frühgeburten verfolgt, so sieht man, daß bei den ersteren im Laufe der ersten 6 Lebensmonate die Schlingchen in die Höhe wachsen, indem sie das Niveau des basalen Capillargeflechtes

verlassen und im 2. Lebenshalbjahr die Form annehmen, wie wir sie bei gesunden, konstitutionell nicht stigmatisierten Erwachsenen zu finden pflegen. Bei Frühgeburten, besonders den kleinen, sieht man schon im ersten Trimenon, daß das Wachstum der Capillarschlingchen irgendwie gehemmt ist. Das Längenwachstum und die Differenzierung zwischen dem arteriellen und venösen Schenkel ist gestört und wir finden bei Frühgeburten im Kleinkindes- und Schulalter Nagelfalzcapillaren, welche an Capillarbildern der ersten Lebenstage erinnern. Außer der Wachstums- und Differenzierungshemmung vermissen wir bei Frühgeburten auch eine regelmäßige Anordnung der Capillarschlingen. Häufig an der Basis der Capillarschlingen vorkommende abnorme Anastomosen erinnern an den Capillarstatus der ersten Lebensmonate.

Unter den 82 Frühgeburten (im Alter von 1—16 Jahren), welche ich capillaroskopisch untersucht habe, fand ich bei 64 Archicapillaren. Ich sah oft, daß die Durchblutung der Haut der Frühgeburten, im Säuglingsalter und später, Abweichungen von der Hautdurchblutung der Ausgetragenen zeigt und bin geneigt, diese Abweichungen der Hautdurschblutung als hauptsächlich durch die Form und die verschiedenartige Funktion der Archicapillaren bedingt zu erklären.

Puls und Blutdruck bei Individuen mit Fetalismus.

Bekanntlich verläuft die gesamte Blutzirkulation beim Säugling viel schneller als beim Erwachsenen. Für die Blutzirkulation sind außer anderen Faktoren auch der Zustand des Capillarstrombetts wichtig. Im vorigen Kapitel habe ich meine Befunde an den Hautcapillaren bei ausgetragenen und frühgeborenen Kindern mitgeteilt und betont, daß die Hautcapillaren — und wahrscheinlich auch die Capillaren der übrigen Organe — bei Frühgeburten im Kindesalter bis zur Pubertät die Form der Archicapillaren besitzen. Das Strombett der Archicapillaren ist infolge der Kürze der Capillarschlingen und der relativ größeren Weite des arteriellen und venösen Schenkels ein kürzeres und weiteres als bei ausgetragenen Individuen. Die so beschaffene Strombahn im Gebiet der Archicapillaren beansprucht eine geringere Leistungsfähigkeit des linken Herzens als die relativ längere und engere Strombahn der Capillaren ausgetragener Individuen.

Was das Größenverhältnis beider Ventrikel des Frühgeburtenherzens anbetrifft, so fand ich, daß das linke Herz relativ kleiner ist als das rechte. Für die Funktion des relativ kleinen linken Herzens bedeutet die archicapilläre Strombahn ein die Arbeit des Herzens erleichterndes Moment. Ich habe die Pulsfrequenz im Liegen und Stehen bei Ausgetragenen und Frühgeborenen durch mehrmalige Untersuchungen festgestellt und gefunden, daß bei ausgetragenen Kindern (Alter 1—12 Jahre) der Frequenzunterschied zwischen Liegen und Stehen 5 (Durchschnittswert

bei 30 Kindern) Pulsschläge in der Minute, bei Frühgeburten (gleichaltrigen, gleichgroßen) dagegen 12 Pulsschläge beträgt.

Blutdruck.

Der systolische Blutdruck — Blutdruckmaximum — liegt, nach *Riva Rocci* gemessen, bei den Frühgeborenen bis zum Pubertätsalter und wahrscheinlich auch später, unter den Blutdruckwerten der Individuen ohne Fetalismus des kardiovasculären Apparats. Die Blutdruckamplitude beträgt bei den Fetalisten nur 15—20 mm Hg. Die arterielle Hypotension bei kleiner Blutdruckamplitude zusammen mit der Mikrophygmiekleinheit der Pulswellen — welche ich bei allen Fetalisten fand, charakterisieren den Aktionstyp dieser Herzen als einen diastolischen.

Das klinische Syndrom: diastolischer Aktionstypus, arterille Hypotension bei kleiner Amplitude und Mikrophygmie fand ich auch in dem von mir beschriebenen „Vagusherz im Kindesalter“ vor.

Die übrigen Symptome am kardiovasculären System der Fetalisten sind bei den vegetativ stigmatisierten Individuen (Vagusherz) nicht nachweisbar.

Die Paradentosen als Symptom von endokrinen und Stoffwechselstörungen.

Von

Julius Citron.

Die pathologisch-anatomische Richtung der Klinik, die das Wesen iner Krankheit für erklärt hielt, wenn als ihr Sitz ein bestimmtes Organ der eine bestimmte anatomische, makro- oder mikroskopisch erkennare Veränderung festgestellt wurde, führte naturgemäß zur Entwickung des Spezialismus. Die Erforschung besonders der endokrinen störungen bewies dem gegenüber, daß so enge Beziehungen zwischen en einzelnen Organen bestehen, daß Erkrankungen eines Organes, ast immer zu mehr oder weniger weitgehenden Veränderungen, minestens der Funktion in vielen anderen Organen, führen. Darüber hinaus ing noch die mit dem Namen *Friedrich Kraus* verknüpfte moderne linische Richtung, die in den Mittelpunkt der Betrachtung die „*Person*" tellte. Die Frage, welche Umstände den *individuellen* Verlauf eines rankheitsprozesses bedingen, trat in den Mittelpunkt der Diskussion. Vie weit im einzelnen auch die Meinungen über die speziellen Faktoren, ie hierbei maßgebend sind, auseinander gehen können, das eine ercheint gesichert, daß zur Klärung niemals das Studium des einzelnen rkrankten Organs genügen kann, sondern daß der ganze Organismus n somatischer und psychischer Beziehung Gegenstand der Forschung ein muß. Mit dieser Auffassung aber ist prinzipiell das Spezialistentum nvereinbar. Es kann nur als Notbehelf für gewisse Technizismen geuldet werden, die sich allein auf Grund besonderer manueller Ausbildung rlernen lassen oder zu deren Beherrschung eine ausgedehnte Erfahung notwendig ist. Dies gilt für jeden Sonderzweig der Medizin. Auch ür die Zahnheilkunde, die aus historischen Gründen eine von der Allemeinmedizin getrennte Entwicklung genommen hat, hat sich diese onderung für die Dauer als unmöglich erwiesen. Gerade die heute im ordergrund der Erörterung in diesem Spezialfach stehenden Probleme eweisen dies. Da mir in den letzten Jahren ein ziemlich umfangreiches laterial an Paradentosefällen zur Verfügung stand, sei im folgenden n Hand einer Reihe von Krankheitsgeschichten die Bedeutung der llgemeinuntersuchung solcher Fälle nachgewiesen.

Der von *Weski* geprägte Begriff „*Paradentose*" ersetzt den in der medizinischen Literatur meist gebrauchten Begriff der „*Alveolarpyorrhoe*" in glücklicher Weise. Denn es hat sich herausgestellt, daß die Eiterung meist erst ein sekundäres Akzidens ist und daß außerdem der Eiter in der Regel gar nicht aus der Alveole stammt, sondern aus pathologisch gebildeten Taschen zwischen dem Zahn und dem Zahnfleisch. Das eigentliche Wesen der Paradentose ist zur Zeit durchaus noch Gegenstand der wissenschaftlichen Erörterung. Wahrscheinlich gibt er verschiedene Typen der Erkrankung, insbesondere solche, bei denen eine primäre Erkrankung der knöchernen Zahnalveole besteht und solche Typen, bei denen die Krankheit vom Zahnfleisch ausgeht. Das charakteristische Zeichen einer Paradentose ist darin zu sehen, daß es schließlich im Endstadium zu einem Ausfall des an sich gesunden Zahnes kommt. Es erinnert dies an die physiologische Tatsache des Zahnausfalles im Greisenalter, nur daß dieses Ereignis schon oft bei jugendlichen Personen zur Beobachtung gelangt. Was ferner bemerkenswert ist, ist der Umstand, daß die zum Ausfall verurteilten Zähne besonders oft selbst gar keine Zeichen von Krankheit zeigen. Die zahnärztlichen Forscher haben sich von jeher bemüht, gewisse lokale Ursachen für die Entstehung dieses Krankheitsbildes verantwortlich zu machen. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß örtliche Momente eine Rolle spielen, in vielen Fällen stellen sie zweifellos wohl die wesentlichste Ursache dar. In Betracht kommt hier in erster Reihe eine abnorme Belastung und falscher Kaudruck (*Karolyi-Effekt*), auch *Schädigungen* des *Zahnfleisches* durch *Metallablagerung* (Blei, Quecksilber, Wismut, Gold, Kupfer usw.) mit *sekundärer Infektion* oder Schädigungen des Zahnfleisches durch *Skorbut* und andere *hämorrhagische Diathesen*, sowie durch *hämatogene Infektion*. Allein für die Mehrzahl der Fälle reicht dies zur Erklärung nicht aus.

Eine der auffallendsten Tatsachen ist das *familiäre Vorkommen* der Paradentosen. Es spricht dies dafür, daß *konstitutionelle Momente* hier maßgebend sein müssen.

Von jeher war es bekannt, daß die sog. *Alveolarpyorrhoe* sich häufig als Begleitsymptom bei *Diabetes* und echter *Gicht* findet. Schon dieses weist darauf hin, daß *Stoffwechselstörungen* von Bedeutung sein müssen. Bei der Gicht handelt es sich allem Anschein nach um Uratablagerungen im Kieferknochen an der Zahnalveolarbefestigung, die ja ein modifiziertes Gelenk darstellt. Es entsprechen diese harnsauren Ablagerungen völlig den sonst an den Gelenken bekannten. Nach Resorption der Harnsäure entstehen Lacunen im Knochen, durch die die Knochenstruktur derart verändert wird, daß die beim Kauvorgang, besonders bei bestehender abnormer Belastung wirkenden mechanischen Momente, zur Lockerung der Zahnbefestigung in der knöchernen Alveole führen. Ohne Behandlung des Diabetes oder der

icht durch den inneren Kliniker bleiben in solchen Fällen die mit noch o großer Kunstfertigkeit ausgeführten Maßnahmen des Zahnarztes rfolglos. Altbekannt ist ferner die *Alveolaratrophie* bei *Tabes*. Auch ier dürfte die *trophische* d. h. Stoffwechselstörung, die wir auch sonst n Knochen und Gelenken der Tabiker finden, zur Erklärung mit heranuziehen sein. Sehr *auffallend* war, daß unter meinen Fällen sich ein ennenswerter Prozentsatz von solchen befinden, deren Väter und lütter, mitunter auch Großväter an Tabes oder Paralyse litten. Bei er Schädigung, die die *kongenitale Lues* besonders oft gerade in den *ndokrinen Drüsen* setzt, wird man hierauf sein weiteres Augenmerk zu ichten haben.

Weitaus die Mehrzahl der zur Beobachtung gelangenden Fälle von 'aradentose sind indessen weder Diabetiker noch Gichtiker oder Tabiker. Hier findet man bei eingehender Untersuchung Hinweise darauf, aß *endokrine* bzw. andere Stoffwechselstörungen sowie pathologische 'eränderungen des *vegetativen Systems* im Sinne von *F. Kraus* und *. G. Zondek* vorliegen.

Unter den endokrinen Fällen machen sich quantitativ in meinem laterial besonders solche Fälle bemerkbar, die den *Basedowoidtyp* arstellen. Ausnahmsweise finden sich darunter auch Kranke mit voll ntwickeltem Basedowsyndrom. *Diese Fälle haben vielfach bei der 'ntersuchung des Blutserums auf Kalium und Calcium eine Veränderung n dem Sinne gezeigt, daß die Kaliumwerte besonders niedrig und die Caliumwerte relativ hoch waren. Hieraus ergab sich ein Quotient für Kalium-'alcium, der besonders niedrig ist.* Während der normale Quotient, wenn ıan als Normalwert für Kalium 18—20 mg-% und für Calcium 10 bis 1 mg-% annimmt, zwischen 1,6 und 2 liegt, erhielt ich in diesen Fällen esonders häufig einen Quotienten, der an der unteren Grenze des 'ormalen und oft weiter darunter lag. Kontrolluntersuchungen bei asedowfällen ohne Paradentose ergaben in der Regel normale Kaliumnd Calciumwerte. Dagegen konnte ich einen ähnlichen Befund bei inigen *vegetativ Stigmatisierten* erheben, die an zahlreichen Zähnen chwere *Zahnwurzelentzündungen* hatten. Zwei Möglichkeiten liegen zur rklärung vor. *Entweder drückt sich in der relativen Vermehrung des 'alciums im Blutserum nur die Tatsache aus, daß im Zeitpunkt der Unterıchung eine starke Ausschwemmung von Calcium aus den Geweben erfolgt ler aber es handelt sich um eine primäre endokrine Störung.* Da nach nseren heutigen Anschauungen der Calciumstoffwechsel von den *Beihilddrüsen* beherrscht wird, liegt der Gedanke nahe, daß es sich bei ieser beobachteten Verschiebung des Kalium-Calciumgleichgewichtes n Blutserum um eine *Störung der Beischilddrüsen* handelt.

Unsere experimentellen Kenntnisse über die Beischilddrüsen beruhen ır Zeit im wesentlichen in folgenden Tatsachen: Die *Ausschaltung* der

Beischilddrüsen führt zu einer *Erhöhung* des *Kalium-* und *Erniedrigung* des *Calciumspiegels* im Blutserum und zu einer *Alkalose* des Blutes. Hiermit verbunden sind *Tetanie* und *Erkrankungen des Zahnes* selbst (*Schmelzdefekte*). Die Darstellung des *Hormons* der Beischilddrüsen durch *Collip* gab Gelegenheit zu Untersuchungen über die *Wirkung der vermehrten Zufuhr dieser Substanz.* Berichtet wird, daß hierbei im Serum der *Kaliumspiegel sinkt* und der *Calciumspiegel steigt.* Der Umstand, daß gleiches bei den Basedowoidtypen der Paradentose von mir beobachtet wurde, spricht dafür, daß wir hier neben der *Mehrfunktion der Schilddrüse auch eine solche der Beischilddrüsen* anzunehmen haben. *Es ist meines Wissens das erste Beispiel dieser endokrinen Störung bei Menschen mit Paradentose* und hat so eine hohe prinzipielle Bedeutung[1]. Ich habe deswegen einige charakteristische Fälle dieser Art in den später folgenden Krankengeschichten kurz dargestellt. Ausnahmsweise kann eine solche *Hyperfunktion der Beischilddrüsen* auch bei *Unterfunktion* der *Schilddrüse* zur Beobachtung kommen. Ein Beispiel dieser Art bietet der Fall 8.

Daß auch *andere endokrine Drüsen* mitunter dem Krankheitsbild des Trägers einer Paradentose das charakteristische Gepräge geben können, kann bei dem engen Zusammenhang, den alle Drüsen mit innerer Sekretion untereinander haben, nicht bezweifelt werden. Was hierbei primär und was sekundär ist, ist oft nicht zu entscheiden. Daß die *Generationsdrüsen*, besonders die weiblichen, oft mannigfache Veränderungen, fast immer im Sinne der *Minderleistung* aufweisen, kann als sicher gelten. Vielleicht ist letzten Endes auch der *Zahnausfall* im *Alter* nichts weiter als eine Konsequenz des Funktionsausfalls der Generationsdrüsen. Die Fälle von vorzeitigem Altern genereller und auch partieller Art gehören hierzu.

Von *Weinmann* wurden Fälle beschrieben, bei denen aus dem *Fehlen des spezifisch-dynamischen Effektes im Gasstoffwechsel nach Nahrungsaufnahme* auf eine *Minderleistung* des *Vorderlappens* der *Hypophyse* geschlossen wurde. Es soll nicht in Abrede gestellt werden, daß dies vorkommt, aber mein eigenes Material spricht nicht dafür, daß dieses so häufig ist, wie es nach *Weinmanns* Mitteilung erscheint.

Ob auch die *Nebennieren* hier eine Rolle spielen, ist noch unbekannt. Bei den engen Beziehungen aber, die besonders zwischen der Rinden

[1] Diese Gruppe von Paradentosefällen reiht sich hiermit an die Beobachtungen von *Maresch* an, der bei *malacischen Knochenprozessen* wie *Ostitis deformans*, *Ostitis fibrosa*, *Osteoporosis senilis Hyperplasie der Epithelkörperchen* fand. Die ältere Auffassung (*Erdheim*), daß es sich hier um eine *Kompensation* handele, weil infolge der Entkalkung die Beischilddrüsen stärker arbeiten müßten, ist durch Mitteilungen von *Mandl* und *Gold* widerlegt, die in je einem Fall von *Ostitis fibrosa generalisata* nach *operativer Entfernung des hyperplastischen Epithelkörperchentumors* die *Hypercalcämie* und *Hypercalciurie* verschwinden sahen, während gleichzeitig *klinische Besserung* eintrat.

ubstanz und den sekundären Geschlechtsmerkmalen bestehen, ist dies ıöchst wahrscheinlich. Auch habe ich einige Male hochgradige, an *Addison*sche Erkrankung erinnernde *Adynamie* beobachtet.

Dem *Diabetes*, der *Gicht* und der *Hyperfunktion* der *Beischilddrüsen* st es gemeinsam, daß sie die Tendenz zur *Acidosis* im Blut steigern. Meine Beobachtungen sprechen dafür, daß die Acidosis die Entstehung iner Paradentose begünstigt. Die sich daraus ergebenden therapeutischen Folgerungen liegen nahe, sie stimmen mit älteren klinischen Beobachtungen überein, daß Karlsbader Kuren z. B. oft von überraschender Heilwirkung sein können. Auch die Frage der zu verabreichenden Diät und ler Beigabe von Alkalien wird hierdurch bestimmt.

Das *vegetative System* zeigt in meinen Fällen fast immer störende Abweichungen von der Norm. Bei der Prüfung der Wirkung eingespritzten Adrenalins auf den Blutdruck, fand sich sowohl *Sympathikotonie* als auch *Vagotonie*. Oft wurden schwerste Fälle dieser Art beobachtet. Auch lies kam vor, daß der Kranke zunächst einen deutlichen vagotonischen Abfall des Blutdruckes zeigte, daß dann aber hinterher eine sehr starke, viele Stunden anhaltende Nachwirkung des Adrenalins (Zittern, allgemeine Zerschlagenheit usw.) eintrat. Auffallend war bei einem jugendlichen Mann, der aus einer *Basedow*familie stammt und selbst einen *erhöhten Grundumsatz* hat, ein sehr starkes *Absinken* des *diastolischen Druckes*, bei *gleichzeitig starkem Anstieg* des *systolischen Blutdruckes*, wodurch eine *Amplitude* von 200 *mm Hg* eintrat.

Bei einigen jugendlichen weiblichen Patienten (15—18 Jahre) mit besonders schwerer Paradentose fielen weitgehende *Störungen der Capillartätigkeit* in dem Bereich der Extremitäten auf. Die bei diesen Fällen ausgeführte Capillarmikroskopie zeigte Störungen, wie sie sonst nur bei *Erythromelalgie* beobachtet worden sind, jedoch fehlten alle sonstigen Zeichen dieser Krankheit.

Die *hämatologische* Untersuchung ergab vielfach die Zeichen von *Lymphatismus*. Beobachtet wurde auch *Linksverschiebung*, *Eosinophilie* und ganz vereinzelt *Basophilie*.

Kombinationen der verschiedenen Störungen können in mannigfacher Weise vorkommen. Die folgenden ausgewählten Krankengeschichten llustrieren dies.

Da wir die *psychisch-somatische* Einheit der „*Person*" annehmen, ersteht es sich, daß auch dem *psychischen* Verhalten der Paradentoseälle Aufmerksamkeit zuzuwenden ist. Wie *H. Sachs* wohl als erster etont hat, zeigen viele, besonders weibliche Patienten dieser Art, *Neigung zu psychischer Depression*. Vielfach scheinen *Verschlechterungen* der *Paradentose* mit besonders *starker depressiver Phase* zusammenzufallen.

Die Erforschung der Paradentose vom Standpunkt der Allgemeinnedizin steht erst in ihren Anfängen, aber schon jetzt läßt sich sagen,

daß es sich hier um ein Symptom handelt, welches unter Umständen für den Arzt eine ähnliche diagnostische Bedeutung haben kann wie gewisse Haaranomalien, Hautpigmentierungen, Augenveränderungen usw., die als führende Symptome auf endokrine und Stoffwechselkrankheiten hinweisen können. Das Studium des Paradentosesymptoms gehört demgemäß durchaus auch in das Bereich der Allgemeinmedizin. Daß auch die Zahnmedizin aus solchen Forschungen für die Behandlung des lästigen Leidens Nutzen ziehen kann, soll an anderer Stelle gezeigt werden.

Krankengeschichten.

I. Fälle von Hyperparathyreoidismus.

Fall 1. Frau Z., 40 Jahre alt, verheiratet.

Klagt seit vielen Monaten über Magen-Darmbeschwerden mit Verstopfung, Aufstoßen und blutigem Speichel. Vor 2 Jahren wurden mehrere Goldkronen von einem Dentisten aufgesetzt. *Sehr starke Gingivitis, Paradentose* mit Entleerung von *Eiter* aus Zahnfleischtaschen. Leichte Subacidität; verlangsamte Magenentleerung; spastische Obstipation.

Chemische Blutuntersuchung: K = 19,2 mg-% Ca = 15,8 mg-% $\frac{K}{Ca} = 1{,}21$
Harnsäure 2,9 mg-%; Blutzucker 0,098.

Fall 2. Frau A. (Nr. 5).

Vater an Rückenmarksleiden gestorben, Mutter *Kropf*. Keine Schwangerschaft. Fortschreitende *Paradentose* (Zahnarzt Dr. *Kayserling*). Leichter Exophthalmus, Tremor der Lider und Finger. Kalte Füße.

Eosinophilie: 7%.

K = 17 mg-% Ca = 12 mg-% $\frac{K}{Ca} = 1{,}41$ Blutzucker 0,09
Harnsäure 4,3 mg-%.

Zusammenfassung: Latenter Basedow mit Hyperfunktion der Parathyreoidea und Eosinophilie.

Fall 3. Frau R., 40 Jahre (Nr. 337).

Seit 1 Jahre *Paradentose.* Mehrere gesunde Zähne sind locker geworden. Menstruation regelmäßig. Vor dem Beginn der Menses tritt *aufsteigende Hitze, Brennen an den Sohlen, Absterben der Hände* ein.

Albuminurie. Blutdruck: 110/210 mm Hg.

Chemische Blutuntersuchung: K = *17,11* mg-% Ca = 12,00 mg-% $\frac{K}{Ca} = 1{,}42$
Harnsäure 5,4%
Blutzucker 0,11%
Reststickstoff 53.

Sekundäre Schrumpfniere. Beginnendes Klimakterium. Hyperparathyreoidismus.

Fall 4. Fräulein M. T., 62 Jahre (Nr. 363/27).

Klagt seit 6 Monaten über *Brennen an der Zungenspitze* und an den *Lippen*. Beim Auftreten der Beschwerden war die *Nase* angeblich *geschwollen* und *gerötet*. Bei der Patientin ist im Zahnärztlichen Universitätsinstitut eine *Paradentoseoperation* gemacht worden. Im Unterkiefer liegt noch eine Seidenligatur.

Blutdruck: 100/170. Gelegentlich auch Maximum von 200 mg Hg.

Albuminurie negativ.

Chemische Blutuntersuchung: K = 16,89 mg-% Ca = 16,60 mg-% $\frac{K}{Ca} = 1,1$
Blutzucker 0,055 mg-%
Harnsäure 8 mg-%
(Nüchternwert, aber keine purinfreie Periode.)

Hypertonie. Hyperparathyreoidismus.

Fall 5. Frau G. G., 34 Jahre alt (Nr. 563/28).

Stammt aus sehr nervöser Familie. Vor 9 Monaten wurde in Freiburg i. Br. *asedow*sche Krankheit festgestellt. *Schwere Paradentose*, besonders im Unteriefer. Beiderseits Exophthalmus; starker Tremor, große Struma, Tachykardie.

Hämogramm: 2% Eosinophile, 2% Jugendliche, 1% Stabkernige, 47% egmentkernige, 35% Lymphocyten, 13% Monocyten.

Chemische Blutuntersuchung: K = 17,5 mg-% Ca = 12 mg-% $\frac{K}{Ca} = 1,46$
Harnsäure 4,2 mg-%
Zucker 0,1 mg-%.

Basedow. Hyperparathyreoidismus. Lymphatismus.

Fall 6. Frau M. T., 32 Jahre.

Seit 1 Jahre wegen *Paradentose* in Behandlung (Prof. Dr. *Mamlok*). Röntgeniagnose (Dr. *Weski*). Hat von jeher *vergrößerte Thyreoidea.* Als junges Mädchen nregelmäßige Menstruation. 2 Kinder (9 und 8 Jahre). Vor 2 Jahren schwere epression (Anstaltsbehandlung). Klagt über Herzdruck und Luftmangel, beonders bei *Barometerschwankungen.* Arhythmia respiratoria.

Grundumsatz: + 20%.

Nach *Adrenalin* $^1/_{1000}$ subcutan steigt der Blutdruck von 95 mm Hg in 6 Min. uf 130 mm, in 14 Minuten auf 140 mm, nach 26 Minuten auf 120 mm Maximum. Veint, bekommt Herzklopfen, fühlt sich 24 Stunden sehr elend.

Chemische Blutuntersuchung: 1. Untersuchung November 1927.

K = 18 mg-% Ca = 12 mg-% $\frac{K}{Ca} = 1,5.$

2. Untersuchung Februar 1928 (nach Bestrahlung der Struma und diätetischer nd medikamentöser Behandlung). Bedeutende klinische Besserung.

K = 19,8 mg-% Ca = 11,5 mg-% $\frac{K}{Ca} - 1,71$

Basedow. Hyperparathyreoidismus.

Fall 7. Fräulein Anna H., 27 Jahre.

Seit 9 Monaten schwere *Paradentose* von katarrhalischem Typ (Dr. *Weski*). Iit 17 Jahren 1. Menstruation; war anfangs unregelmäßig, blieb 1 Jahr ganz aus. etzt alle 3 Wochen Menses.

Grundumsatz: + 55% (Nüchternwert).

K = 18 mg-%; Ca = 12,2 mg-%; $\frac{K}{Ca} = 1,4.$ Zucker 0,09 mg-%; Harnsäure .2 mg-%.

Hände und Vorderarme weisen weitgehende vasomotorische Störungen auf.

Capillarmikroskopischer Befund (Dr. *Wollheim*): Am Nagelfalz weite Endpillaren. Am Handrücken, der bei Wärme warm und hellrot erscheint, weite ndcapillaren und vereinzelt subpapilläre Plexus. In der Kälte ist die Hand laurot. Man sieht dann am Handrücken weite subpapilläre Plexus und Endpillaren.

Zusammenfassung: *Hyperfunktion der Schilddrüse* und *Beischilddrüsen, Dy funktion der Ovarien, Betriebsstörung der Capillaren.*

Fall 8. Meta B., $15^1/_2$ Jahre, Landarbeiterin.

Sehr starke fortschreitende *Paradentose* (Dr. *Weski*). Aus angeblich gesund Familie. Verlor mit 4 Jahren angeblich alle Milchzähne mit einem Male. W dann ca. 2 Jahre zahnlos. Mit 6 Jahren kamen die bleibenden Zähne zum Durc bruch. Bemerkte mit ca. 13 Jahren starkes Bluten des Zahnfleisches, Wackli werden der Zähne, Schwellen des Zahnfleisches und Entleerung von Eiter a Druck. Mit 15 Jahren wurden 8 Zähne gezogen. 1. Menstruation mit 15 Jahre unregelmäßig. Macht äußerlich den Eindruck eines robusten Bauernmädchen *Hände blaurot,* auf Druck fleckig weiß; leichte Klauenstellung. Die Fing können nicht ganz gestreckt werden. Schilddrüse o. B. Kein Tremor. Norma Reflexe.

Respiratorische Arhythmie sehr stark.

Leichte sekundäre Anämie, keine Eosinophilie, kein Lymphatismus. *Bl druck* 95/105. Auf Adrenalin $^1/_{1000}$ nach 5 Minuten Sinken des Maximums a 98 mm Hg, höchster Anstieg nach 20 Minuten auf 110 mm Hg.

Grundumsatz: — 14%.

Nach Trinken von gezuckerter Milch (200 ccm) fast normale Steigerung u 12%, aber der Wert bleibt doch noch negativ: — 2%.

K = 14,9 mg-%, Ca = 12,2 mg-%. $\frac{K}{Ca} = \mathit{1{,}22}$. Harnsäure 4,8 mg-%.

Capillarmikroskopischer Befund (*Wollheim*): Am Nagelfalz weite mittellan Endcapillaren, zahlreich, regelmäßig, parallel gestellt. Vielfach besondere E weiterung der *Schaltstücke.* Vereinzelte *Stasen,* mehrfach *Körnchenströmung.*

Am *Handrücken* rechts und links bis zur Mitte des Vorderarms kleinflecki Cutis marmorata. An den blauroten Stellen *starke Erweiterung* der *subpapillär Plexus* und gleichzeitig der *Endcapillaren,* die zum Teil stärker geschläng und meist kurz sind. Sehr zahlreiche *Stasen.* An den blassen Stellen *we Endcapillaren.*

Bei *erhobenem Arm* entleeren sich Plexus und Endcapillaren.

Es besteht in beiden Gebieten eine *erhebliche Atonie* bei *mechanischer* I anspruchung.

Der hellrote Farbton der Hände ist durch die *maximale Erweiterung* der En capillaren bedingt. Ihre Weite und die zahlreichen Stasen erinnern an das B der *Erythromelalgie.*

An den *Lippen* und am *Zahnfleisch* zum Teil starke, zum Teil weniger we Capillarplexus. An den Lippen weite Endcapillaren mit Stasen. An den Bein kein wesentlicher pathologischer Befund.

Zusammenfassung: *Hypofunktion der Schilddrüse, Hyperfunktion der Beisch drüsen, Dysfunktion der Ovarien, Betriebsstörung der Capillaren, Vagotomie.*

II. Hypophysärer Typ.

Fall 9. Frau L. M., 38 Jahre.

Seit 4 Jahren Paradentose (Prof. *Mamlok,* Dr. *Weski*). 2 Kinder (17 u $15^1/_2$ Jahre alt). Menstruation stets etwas zu früh und ziemlich stark. Eitr Mandelentzündung 1920. Beginn der Paradentose mit Zahnfleischabsceß. S 5 Jahren Witwe. Hat sehr viel Aufregung. *Weint sehr leicht. Auffallend kü bläuliche Extremitäten.* Schmerzen in den Gelenken.

Blutdruck: 115 mg Hg (Maximum). Nach Adrenalin $^1/_{1000}$ nach 17 Minu 120 mm Hg, nach 25 Minuten wieder 115 mm Hg.

Blut: K = 19,1 mg-% $\frac{K}{Ca} = 1{,}6.$
Ca = 12,0 mg-%

Harnsäure 9,10 mg-% (Nüchternwert, aber keine purinfreie Periode vorher).
Zucker 0,08 mg-%.
Grundumsatz: — 16,8%.
Nach Nahrung *kein spezifisch-dynamischer Effekt.*
Zusammenfassung: Minderfunktion der Schilddrüse und Hypophyse, Vagotonie, vielleicht auch *latente Gicht.*

Literatur.

Bönheim, Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Paradentoseforschung in Nürnberg 1927. Zahnärztl. Rundschau 1928. — *Chaim*, Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. 1926. — *Citron*, Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Paradentoseforschung in Nürnberg 1927. Zahnärztl. Rundschau 1928. — *Weinmann*, Zeitschr. f. Stomatol. 1927, H. 8. — *Maresch*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **16**. 1919. — *Mandl*, Wien. klin. Wochenschr. 1926, S. 1046. — *Gold*, Wien. klin. Wochenschr. 1927, S. 1557.

Regurgitatio coloiliaca.

Von
J. Plesch, Berlin.

Mit 8 Textabbildungen.

Caspar Bauhin beschrieb im Jahre 1579 den Klappenapparat zwische Ileum und Dickdarm. Diese Klappe war schon *Vidus Vidius Varoliu* und sogar schon *Fallopia* bekannt. Manche Anatomen, insbesonder die holländischen, nennen sie nach *Nicolaus Vulpius* die „Vulpisch Klappe". Nach der Baseler anatomischen Nomenklatur wird sie jetz allgemein als Valvula ileo-colica oder Valvula ileo-coeco-colica be zeichnet.

Bei Tieren erfolgt die Abgrenzung zwischen Dünn- und Dickdarn meistens nicht durch eine Valvula ileo-colica wie beim Menschen. De ganze anatomische Aufbau der Abgrenzung variiert bei den verschiedene Tieren mit der Länge und Größe des Blinddarms. Dieser kann seh klein sein oder auch ganz fehlen (Edentaten, Carnivoren, Zahnwaler Insektivoren, Chiropteren); er kann aber auch wie bei Herbivoren länge als der Körper sein.

Bei *Pferden* mündet das Ileum in gerader Richtung in das Coecum in For eines 2 cm dicken Zapfens ähnlich einer Portio vaginalis uteri und sieht wie durc eine Invagination entstanden aus. Wir sehen kaum eine Andeutung einer Klapp dagegen eine kräftige Muskulatur. Es fehlt das Frenulum, so daß hier kein Abknickung des Blinddarms gegen das Kolon erfolgt.

Bei *Schweinen* sehen wir einen 2,5 cm langen Zapfen, mit dem das Ileu sich in schräger Richtung an der Grenze von Coecum und Kolon in den Enddar einstülpt.

Bei *Hunden* ragt das Ileum spitzwinklig in den Enddarm hinein und bild eine $^1/_2$ cm hohe Papille. Auf der Blinddarmseite findet sich eine kurze Falt welche der unteren Klappenlippe des Menschen entspricht, während eine obe Lippe fehlt. Die Papille wird von der Ringfaserschicht der Muscularis gebilde die gegen die Öffnung hin sich verdickt. Das Ileumende verläuft fast paral mit dem Colon ascendens und endet spitzwinklig in den Darm.

Bei *Katzen* ist die Einmündung senkrecht. Es fehlt jede Klappen- u Frenulumbildung. Der anatomische und histologische Aufbau ist ähnlich w bei Hunden.

Bei *Schaf, Ziege* und *Rind* mündet das Ileum in einem spitzen Winkel in d Dickdarm, ohne daß sich ein Zapfen oder eine Papille bildet. Statt dessen en

steht eine wulstige Ringfalte. Legt man die freien Ränder dieser Falte aneinander, so schließen sie den Dickdarm ab.

Bei *Affen* fand *Toldt*[1] eine ausgebildete Valvula coli mit stark hervorragendem Frenulum, nur ist die untere Lippe verhältnismäßig kurz.

Diese durch *P. Schumann*[2] angestellten Untersuchungen wollen wir durch die Beschreibung einiger eigener Präparate[37], die wir aus dem hiesigen Zoologischen Garten erhalten haben, ergänzen.

Bei *Petrogale penicillata* (Felsenkänguruh) mündet das Ileum an der Grenze von Coecum und Appendix in den Enddarm ein und bildet hier eine schräg gestellte, vom Ileum aus gesehen von hinten links nach rechts vorn gestellte Klappe. Am hinteren Teil der Klappe befindet sich eine ovale Öffnung, die wir als Ostium ileo-appendiculare bezeichnen möchten.

Bei *Macropus* (Riesenkänguruh) geht das Ileum mit einer schlitzförmigen Öffnung schräg in den Appendix über. Die beiden Lippen der Klappe sind gleich groß und von halbmondförmiger Gestalt.

Bei *Antilope grisea* (mongolischer Goral) mündet das Ileum ebenfalls in den Appendix. Die Klappe ist nicht deutlich abgesetzt und stellt gleichsam den medialen Teil der Appendixwand vor.

Bei *Erethizon dorsatus* (Baumstachelschwein) endet das Ileum mit einer schlitzförmigen Öffnung in den Enddarm ohne irgendwelche Klappenbildung.

Lama vicugna. Hier findet man am Eintritt des Ileums in den Appendix nur eine Lippe, die aus dessen medialer Wand hervorgeht. Der Lippenrand ist konkav ausgeschnitten und begrenzt das Ostium ileo-appendiculare.

Atherusa africana (Stachelratte). Das Ileum mündet in das Kolon ein. Die Klappe besteht aus zwei Segeln, die konvergierend zu einander stehen und in das Kolon hineinragen. Durch sie und die Gerlachsche Klappe am Appendix wird das Coecum, welches wie ein Vorraum zwischen Kolon und Appendix eingeschaltet ist, abgegrenzt.

Bei den *Halbaffen* geht das Ileum an der Grenze zwischen Coecum und Appendix in den Enddarm über. Da das Ileumende mit dem Anfangsteil des Wurmfortsatzes parallel verläuft, so besteht die Klappe nur aus einer Lippe, die aus Ileum- und Coecumwand gebildet wird und das Ostium ileo-coeco-appendiculare begrenzt.

Bei *Macacus* ist das Ileum invaginiert. Wir sehen 2 Lippen in den Enddarm an der Grenze zwischen Kolon und Coecum hineinragen. Die untere Lippe ist schräg gestellt, die obere fast horizontal und kürzer.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß wir eine Darmklappe, wie wir sie bei Menschen gleich beschreiben werden, bei keinem der daraufhin von anderen und mir untersuchten Tieren wiederfinden. Bei allen Tieren sehen wir eine deutliche Abgrenzung des Ileumendes gegen

den Enddarmanfang. Dies kann geschehen durch eine Faltenbildung durch Segel, durch eine vorspringende Lippe, durch eine Papille ode durch einen Zapfen. Allen diesen Gebilden ist gemeinschaftlich, da sie von Muskulatur durchsetzt sind und den Rückfluß vom Dickdarn aus verhindern können.

Bei *Menschen* wird die Vavula ileo-colica von einer oberen und eine unteren Lippe gebildet. (Abb. 1.)

Die obere Lippe springt sichelförmig etwa 2,5—3 cm breit in da Darmlumen vor und zieht bis zu den lateralen Wänden des Dickdarms Die untere Lippe ist ebenfalls ziemlich sichelförmig und mit der untere Fläche an die obere Lippe angewachsen; sie steht aber gegen die ober Lippe zurück. Dadurch ent steht ein halbmondförmige von der Oberlippe etwa un 1 cm überdachter Spalt al Einmündungsstelle für da Ileum. Die obere Lipp steht schräg nach oben, wo durch zwischen ihr und de Wand des Colon ascenden eine Tasche gebildet wird die wir als *Recessus valv colicus* bezeichnen möchten und welche die Fähigkei besitzt, die einmal nach den Kolon beförderten Contenta in ihrem Rückfluß zu hemmen.

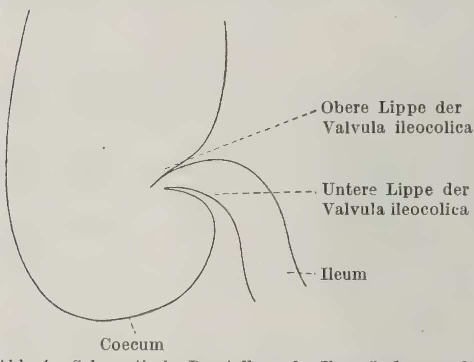


Abb. 1. Schematische Darstellung der Ileumündung und der Valvula ideo-colica.

Durch die vorspringende obere Lippe wird das Colon ascendens i 2 Teile geteilt. Im Gegensatz, aber auch in Übereinstimmung mit viele Anatomen kann man den über der oberen Klappenlippe liegenden Tei des Dickdarms als Colon ascendens, den darunter gelegenen Teil al Coecum ansehen. Der Dünndarminhalt fließt unter der überdachende Oberlippe und über der Unterlippe in das Coecum. Das letzte End der Dünndarmwand ist mit der medialen Coecumwand so verlötet, da es bei seinem Verlauf von unten nach oben endlich in einem spitze Winkel in das Coecum einmündet.

Der durch die 2 Lippen der Valvula Bauhini gebildete Spalt is länglich und kaum für einen Finger durchgängig. In Anbetracht de horizontalen Lagerung des Spaltes können bei übermäßiger Querdehnun des Dickdarms die Lippen sich vollkommen decken und dadurch de Spalt schließen.

Histologisch sehen wir sowohl die Ring- wie die Längsmuskulatur de Ileums und des Kolons in die Klappenmuskulatur übergehen. Währen vor dem Klappenrand beide Ringmuskelschichten durch die Längs

muskulatur des Dünn- und Dickdarms getrennt sind, gehen am Klappenrand die Ringmuskelschichten in einander über und bringen die Längsfaserschichten zum Verschwinden. (Abb. 2.)

Die Längsfaserschichten beider Darmteile verlaufen nur eine kurze Strecke in der Klappenlippe gesondert, gegen den Lippenrand zu vereinigen sie sich zu einer gemeinsamen Schicht.

Die Longitudinalfasern sind kräftiger als die Ringfasern ausgebildet, so daß man ihnen unbedingt eine Funktion zusprechen muß. Das ganze Gebilde der Valvula Bauhini sieht in seinem muskulären Aufbau und

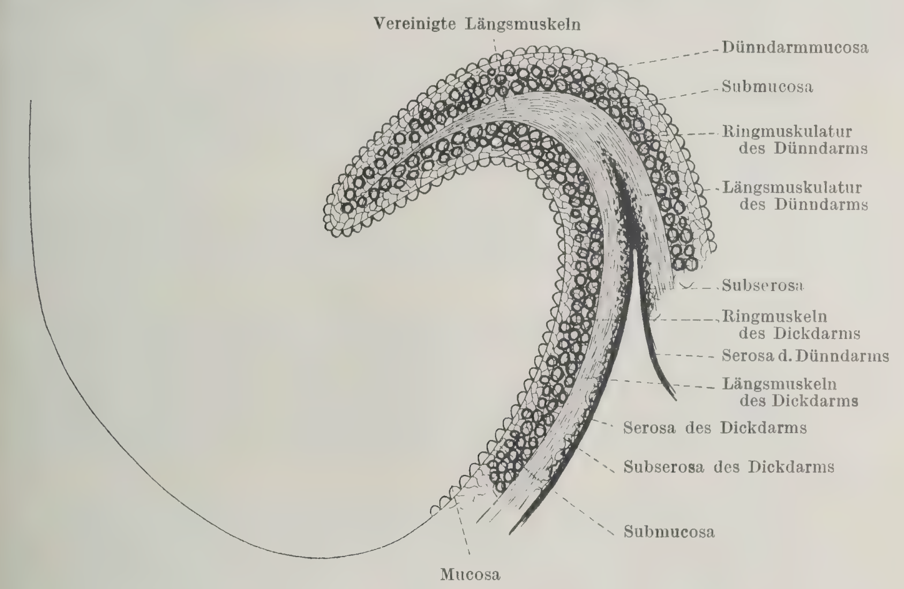


Abb. 2. Schema der Vereinigung der Dickdarm- und Dünndarmschichten in der Valvula ileo-colica.

in seiner übrigen Struktur anderen weichen runden Körperöffnungen ähnlich. So wie z. B. der Karpfenmund, dem der menschliche Mund übrigens ähnlich ist, durch die Kontraktion der längs verlaufenden Muskulatur geöffnet wird, *so wird der Ileocöcalspalt durch die Kontraktion der Längsmuskelfasern zum Klaffen gebracht.* Die Öffnung der Klappe wird unterstützt durch die Ringmuskelschicht. Diese wird von Dünn- und Dickdarmmuskulatur gebildet und verläuft in verschiedenen Schichten. Ihre Kontraktion kann ebenfalls nur die stärkere Öffnung des Ostiums bewirken und ergänzt die Längsfaserkontraktion im selben Sinne wie dies bei der Öffnung des Mundes bekannt ist.

Wir können diese Verhältnisse am eigenen Munde sehr leicht nachmachen. Legen wir die Lippen so aneinander, daß die Unterlippe etwas

zurücksteht und nur mit ihrem Rande die Oberlippe berührt, so wird schon ein geringer Druck von außen genügen, um die Unterlippe zurückzustülpen und dadurch den Spalt zu öffnen. Legt sich hingegen die Unterlippe flach an die Oberlippe an, so wird ein von außen wirkender Druck die Unterlippe noch stärker an die Oberlippe anpressen und den Mund stärker schließen. Dabei kann selbst bei dem gelindesten Ausatmungsdruck Luft entweichen. Eine Einatmung ist dagegen bei gleicher Lippenspannung unmöglich.

Über den Verschluß der Valvula ileo-colica bei Menschen und Tieren liegen von verschiedenen Forschern eingehende Untersuchungen vor.

Schon im Jahre 1873 hat *Falck*[3] die Funktion der Valvula Bauhini beim Hunde und bei der Katze studiert. Er fand trotz der mangelhaften Ausbildung des Verschlußapparates, daß eine Füllung vom Dünndarm her beim lebendigen Tier ohne Schwierigkeiten erfolgen kann, während bei der Füllung vom Dickdarm her eine Füllung des Dünndarms verhindert wird, d. h. nur dann, wenn er hinter die Klappe gekommen ist.

Dammann[4] wie *Martin*[5] haben die Versuche bei Schweinen und Pferden angestellt. Zu einem abschließenden Urteil sind die Autoren nicht gekommen. Manchmal fanden sie einen vollkommenen Abschluß, manchmal ließ die Klappe Flüssigkeit durch.

In Fällen, bei welchen ein Rückfluß des Dickdarminhaltes nach dem Dünndarm erfolgt, ist nur eine aktive Öffnung der Valvula ileocolica, also entweder ein Dauertonus oder -spasmus möglich. *Wir können also nicht von einer Insuffizienz im Sinne des Sprachgebrauchs sprechen, unter der wir doch stets eine passive Durchlässigkeit der Klappe verstehen.*

Die Schlußfähigkeit der menschlichen Ileocöcalklappe wollten eine Reihe von Autoren an Leichen prüfen. Nach *Brosch*[6] soll jede 3. Klappe insuffizient sein, nach *Miloslavitsch*[7] jede 2. Klappe, nach *Simon* $^4/_5$ aller Fälle, während *O. Kraus*[8] nur in 8%, *Hammer*[9] dagegen wiederum in 66% eine Insuffizienz bei Leichen gefunden hat.

Es fragt sich, wie es möglich ist, bei Leichen nach Füllung des Dickdarms vom After aus den Dünndarm in vielen Fällen zu füllen. In der Leiche sind die Verhältnisse natürlich mit denjenigen im Leben nicht zu vergleichen. Im Leichendarm wirkt der Druck, unter welchem wir die Flüssigkeit injizieren, allseitig gleichmäßig, also sowohl auf die untere wie die obere Lippe. Bei einem übermäßigen Druck kann die Unterlippe, wenn sie in einem spitzen Winkel nur mit ihrem Rand ohne Tonus schlapp der oberen Lippe anliegt, zurückgestülpt werden und dadurch die injizierte Flüssigkeit nach dem Dünndarm durchgleiten lassen. Der passive Lippenventilverschluß wird, wenn die Lippen flächenhaft aneinander liegen, in den meisten Fällen auch in der Leiche wirken.

v. Ziemssen[10] hat bei Tieren und Menschen Kohlensäure in den Dickdarm eingeblasen. Während er bei Hunden und Kaninchen die Kohlensäure durch den

Mund entweichen sah, schloß bei Menschen selbst bei stärkstem Gasdruck die Ileocöcalklappe vollkommen.

Diese Versuche scheinen nur eine Wiederholung der bereits im Jahre 1586 von *Archangelus Piccolomini* vorgenommenen Versuche zu sein, die ergeben haben, daß bei Einführung von Wasser oder Luft durch das Rectum die Ileocöcalklappe absolut dicht schließt. Auch *Fabricius d'Aquapendente* führte im Jahre 1618 derartige Versuche aus; auch er konnte niemals Luft vom Rectum aus nach dem Dünndarm treiben.

v. Ziemssen hat Versuche in Chloroformnarkose ausgeführt, kam jedoch zu keinem eindeutigen Ergebnis. Er sagt: „Immerhin muß ich die tiefe Chloroformnarkose als wahrscheinlich begünstigend für das Nachgeben des Ileocöcalsphincters betrachten."

Rosenbach[11] führte nahe der Klappe *vom Dünndarm aus* ein Katheter in den Dickdarm ein und ließ durch ihn Gas oder Wasser unter schwachem Druck einströmen. Es hat schon ein verhältnismäßig geringer Druck genügt, um — wie er meinte — den Klappenschluß zu überwinden. „Nur in seltenen Fällen war die Klappe suffizient." Es gelang ihm dagegen niemals, weder an Lebenden noch an Leichen, Flüssigkeit *vom Anus her* in das Ileum zu treiben, woraus er den Schluß zog, daß andere Mechanismen, wie das physiologische und physikalische Verhalten der Bauchdecke, die Aktion des Zwerchfells, die Verschiedenheit der Volumina des Dünn- und Dickdarms sowie ihre Form, die Einmündung usw. an dem Verschluß Schuld tragen müssen.

O. Kraus[12] dachte, daß die Insuffizienz der Klappe nur dann zustande kommen kann, wenn das Colon ascendens sich geradestreckt und damit die ihm zugehörige obere Klappenlippe von der unteren entfernt wird. Dies kann aber nur dann geschehen, wenn der Zusammenhang zwischen Ileum und Colon-ascendens-Wand zerrissen wird. Er kam also zu derselben Annahme, wie 300 Jahre vor ihm *Piccolomini*, welcher sagt: „Imo, si pugno premas colon, potius aliquid disrumpetur, quam valvae illae cedant flatus ascensui in graciliora intestina."

Trotz der intensivsten das vegetative Nervensystem betreffenden Forschungen können wir die Innervationswege der beiden Nervensysteme nur in den seltensten Fällen auseinander halten. Eine eindeutige Erklärung für die Aufgabe und die Bedeutung der sympathischen und parasympathischen Innervation fehlt uns noch vollkommen.

Da die Erregung wie die Erschlaffung, sowohl vom Sympathicus wie vom Parasympathicus aus zu erzielen ist, sind beide Systeme praktisch nicht voneinander zu trennen. Das Schema „Adrenalin wirkt erregend, Ergotamin lähmend auf das sympathische Nervensystem, Pilocarpin erregt den Parasympathicus, Atropin lähmt ihn", ist für klare experimentelle Verhältnisse vielleicht von Gültigkeit, für die Verhältnisse im Lebenden ist es völlig unzulänglich.

Vom Sympathicus wie vom Parasympathicus sind fördernde wie hemmende Einflüsse möglich, und darum ist es schwer zu entscheiden, durch wessen Einfluß der erhöhte Tonus der Valvula ileo-colica zustande kommt. Nach unserem heutigen Wissen kann das eine wie das andere Nervensystem für das Zustandekommen des erhöhten Tonus verantwortlich gemacht werden.

Jede positive Behauptung, die einmal dem Sympathicus, das andere Mal dem Parasympathicus die Durchgängigkeit der Valvula ileo-colica zuschreibt, ist mit Leichtigkeit umzukehren.

Winkler[13] fand, daß Reizung des Nervus ischiadicus bei geschlossener Klappe den Sphincter erschlaffen läßt, daß ferner bei teilweiser Ablösung des Mesorectum der Schließungsreflex, bei noch weiterer Ablösung auch der Öffnungsreflex ausbleibt. Spülte er den Darm mit $^1/_4$proz. Phenol- oder 1 prom. Milchsäurelösung durch, so ergab sich ein Ausfall des Schließungsreflexes, durch Opium eine Herabsetzung, durch Glaubersalz eine Erhöhung des Sphinctertonus.

Hotz[14] glaubte zeigen zu können, daß durch Reizung eines sensiblen Nerven eine Sympathicuserregung zustande kommt, die sich in der Hemmung der Peristaltik zeigt.

Katz und *Winkler*[15] konnten durch Reizung des zentralen Ischiadicusendes bei offener Klappe den Sphincter zur Kontraktion bringen. Sie sagen, daß durch Reizung des Splanchnicus (Sympathicus) in der Regel eine Öffnung der Klappe und durch Reizung des Parasympathicus eine Schließung der Klappe bewirkt wird.

Elliot[16] hat im Jahre 1904 an Katzen Versuche gemacht und glaubt danach annehmen zu können, daß die Reizung der sympathischen Nerven eine Kontraktion des Sphincters hervorruft. *Elliot* konnte durch Atropin keine unmittelbare Beziehung zwischen Vagus und Sphincter feststellen.

v. Bergmann und *Katsch*[17] haben angegeben, daß der Ileocöcalsphincter unter Atropinwirkung seinen normalen Tonus verliert und dann die Klysmenmassen in den Dünndarm einlaufen läßt. Dieselben Autoren konnten durch Pilocarpin eine Steigerung des Sphinctertonus erzielen.

Diesen Widerspruch zu der *Elliot*schen Auffassung hat *Katsch*[18] 1 Jahr später durch die Vasomotorenwirkung des Adrenalins zu erklären versucht. *Katsch* fand in 3 Fällen nach Atropin eine plötzliche Insuffizienz auftreten. Der von untenher gefüllte Darm war durch die Bauhinische Klappe nach dem Dünndarm zu zunächst abgeschlossen und blieb auch dicht nach Pilocarpin. Gab er dem Patienten aber 1 mg Atropin, so trat in 1 Falle nach einigen Minuten eine Insuffizienz auf. Die Befunde entsprachen nicht den Erwartungen *Katschs*, und er blieb auch eine Erklärung dafür schuldig. Er erwartete einen verstärkten Sympathicusschluß dadurch, daß das Atropin die parasympathische antagonistische Innervation lähmen sollte.

Die Erklärung, die *Hromada*[19] für die *Katsch*schen Versuche gibt, ist die, daß er einen Sphincter, wie er bei den domestizierten Tieren vorzukommen pflegt, auch für den Menschen annimmt. Wir haben schon einleitend darauf hingewiesen, daß dieser nicht mit einer Ileocöcalklappe zu identifizieren ist.

Aus all den Versuchen ergibt sich für unsere Frage, daß in der Valvula ileo-coecalis 2 verschiedene Muskelsysteme synergetisch durch einen krankhaften Reiz in einen erhöhten tonischen Zusand versetzt werden können. Wodurch der durch einen physikalisch-chemischen Zustand des Zellinhaltes hervorgerufene erhöhte Spannungszustand ausgelöst resp. aufrechterhalten wird, entzieht sich vollkommen unserer Beurteilung, und wir können uns bei der weiteren Überlegung nur durch die Empirie leiten lassen. Die Angaben in der Literatur sind für uns schon deshalb nicht verwertbar, weil *keiner der Forscher den erhöhten Tonus der Längsmuskulatur für das Zustandekommen der Insuffizienz der Valvula ileo-coecalis verantwortlich gemacht hat.*

Betrachten wir vom klinischen Standpunkte aus die Frage der offenen Kommunikation zwischen Dick- und Dünndarm, so kann diese durch *Entwicklungsstörungen*, durch *Zerstörung des Klappenapparates*, durch *Verzerrung von der Umgebung her* und durch *funktionelle Störungen* hervorgerufen werden.

Bei Embryonen und Kindern ist eine Kommunikation des öfteren nachgewiesen worden. Die Entwicklung der Valvula Bauhini ist von *Toldt*[20] eingehend untersucht worden.

Toldt fand, daß bis zur 10. Embryonalwoche jede Andeutung einer Klappe fehlt. In der 6. Embryonalwoche zeigt der rücklaufende Schenkel der Nabelschleife einen kurzen Darmanhang, der die Anlage des Blinddarms darstellt. Dieser Anhang verlängert sich im Laufe der Entwicklung und wird spitzwinklig gegen den Dünndarm abgebogen. In der 8. bis 10. Embryonalwoche kommt es zu einer Abknickung des Darmanhängsels gegen den Dünndarm derartig, daß die Längsachse des Darmanhanges anfangs im stumpfen, dann im rechten und zuletzt im spitzen Winkel zur Längsachse des in der ursprünglichen Richtung bleibenden angrenzenden Darmstückes steht. Der Scheitelpunkt dieses Winkels, den *Toldt* die *Knickungsstelle* nennt, ist die Stelle, in welcher der Dünndarm in den Dickdarm mündet und bildet somit die Grenze zwischen Coecum und Colon ascendens. Der Dünndarm kommt von unten her an die Knickungsstelle, liegt an der Blinddarmwand an und senkt sich schief in den Dickdarm hinein. Durch die angrenzenden Dickdarmteile wird das Endstück des Ileums von oben und unten abgeflacht, wodurch es eine Trichterform erhält. An der Mündungsstelle des Ileums berühren sich also die Dünn- und Dickdarmwand, wodurch sich zwei Falten bilden, die in die Dickdarmlichtung hineinragen und später zur Ober- und Unterlippe der Valvula Bauhini werden. Die untere Lippe geht aus der Verschmelzung der Dünndarm- und Coecumwand, die obere aus der Verwachsung des Dünndarms mit dem Colon ascendens hervor. Die Verwachsungsfläche wird in der späteren Entwicklung immer breiter und mit ihr vergrößern sich die Klappenlippen, bis sie um die Mitte des 4. Embryonalmonats eine fertige Valvula colica darstellen. Die obere Lippe wird bei weiterem Wachsen des Dünndarms länger als die untere und erreicht schließlich die laterale Coecumwand, während die untere kürzere Lippe sowohl an der medialen Blinddarmwand als auch an der oberen Lippe sich anlegt. Dadurch ist die obere Lippe horizontal gestellt, während die untere Lippe blinddarmwärts gestellt ist. Bei Neugeborenen schließen die Klappenränder nach der Beschreibung von *Toldt* nicht, und erst in den ersten Lebensjahren kommen sie so nahe aneinander, daß ein länglicher Spalt resultiert.

Abb. 3. Schematische Zeichnung. Fehlen der oberen Lippe. Abb. 1 aus *Hammer* (Untersuchungen über die Funktion der Valvula Bauhini; Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 157, S. 3).

Es kommen auch *Mißbildungen* vor, und *Hammer*[21] beschreibt einen Fall, bei dem die obere Lippe ganz fehlt. (Abb. 3). Er glaubt, daß dadurch ein ständiges Offenbleiben zwischen Dünn- und Dickdarm resultieren muß. Dieser Meinung bin ich nicht. Ich glaube nicht, daß im extrauterinen Leben durch Fehlen oder durch mangelhafte Ausbildung der Lippen eine ständige Kommunikation zwischen Dünn- und Dickdarm resultieren muß. Die schraffierte Linie, die wir in die *Hammer*sche Abbil-

dung eingezeichnet haben, zeigt, wie bei klappenlosen Individuen durch das Anlegen der Darmwände aneinander ein Verschlußmechanismus entsteht, wobei nur eine zentrifugale, jedoch keine zentripetale Strömung erfolgen kann, so daß bei einer stärkeren Füllung des Coecums sich die mediale Coecumwand an die Dünndarmwand anlegt.

Es fragt sich, wie weit *mechanische* Veränderungen an der Klappe fähig sind, eine Insuffizienz hervorzurufen. Es ist klar, daß eine durch *Tuberkulose*, *Carcinom* und Ähnliches zerstörte Klappe ihren ganzen Mechanismus verändert, doch muß die Insuffizienz auch bei diesen Erkrankungen nicht unbedingt auftreten.

Kraus[22] und *Rieder*[23] waren die ersten, die vor dem Röntgenschirm den Kontrasteinlauf vom Dickdarm aus ins Ileum übertreten sahen. Die röntgenologischen Untersuchungen von *Kraus* wurden später vielfach bestätigt. So sah *Dietlen*[24] bei 100 wahllos vorgenommenen Untersuchungen in 22 Fällen ein Übertreten nach dem Dünndarm. Von diesen 22 Fällen sollen 6 Patienten an chronischer Perityphlitis, 9 an chronischer Obstipation, 2 an raumbeengenden Prozessen und 5 an chronischer Affektion der Umgebung (Cholecystitis usw.) gelitten haben. Von den 6 Patienten mit chronischer Perityphlitis gaben während des Einlaufs 4 Schmerzanfälle in der rechten unteren Bauchgegend an. *Dietlen* schiebt die Schmerzen auf entzündliche und narbige Prozesse im Coecum, an der Klappe oder im Dünndarm. Diese Schmerzen hielt *Groedel*[25] für Dünndarmschmerzen, hervorgerufen durch den retrograd in Ileum gelangten Darminhalt. Diese Meinung ließ er später fallen und sagte, sie wären für Cöcalreizung charakteristisch.

Lohfeldt[26] hält die Klappeninsiuffizienz nur für eine sehr bedingt verwertbare Erscheinung für die Diagnose der Perityphlitis.

Weder *Munk*[27] noch *Markuse*[28] wollten den Rücktritt des Dickdarminhaltes nach dem Dünndarm als ein sicheres Zeichen für die Appendicitis auffassen. Letzterer führt das Symptom auf Adhäsionen zurück, die einen dauernden Zug auf die Appendix und den untersten Teil des Coecums ausüben und damit die Klappe zum Klaffen bringen.

Case[29] hat 3000 Fälle von chronischer Obstipation untersucht und bei ihnen in 16% einen Rücktritt der Kontrastflüssigkeit beobachtet. *Groedel* und *Lohfeldt* glaubten dasselbe wie *Case* nur in einem geringeren Prozentsatz gesehen zu haben.

Singer und *Holzknecht*[30] haben die Insuffizienz der Klappe beim chronischen Colospasmus häufiger gesehen und glaubten deshalb, daß der vermehrte intestinale Druck dieses Symptom hervorruft.

Aus den angeführten Angaben geht zwar hervor, daß ein Rückfließen der Kontrastflüssigkeit bei manchen chronischen Veränderungen in der Cöcalgegend, hauptsächlich bei Verwachsungen zwischen Ileum und Blinddarm zu beobachten ist, dieses jedoch ebensowenig wie der dadurch zuweilen hervorgerufene Schmerz diagnostisch mit Gewißheit zu verwerten ist.

Ätiologisch können nach unseren Erfahrungen die in der und um die Klappe herum befindlichen anatomischen Veränderungen zu einer Schlußunfähigkeit führen. Verkümmerungen der Klappenlippen oder entzündliche Prozesse rufen nur dann eine Insuffizienz hervor, wenn dadurch die Klappe ihre Elastizität und Schmiegsamkeit einbüßt und fixiert wird. Diese Fälle sind aber röntgenologisch wohl charakterisiert, wobei die Insuffizienz nur noch als Nebenbefund in Erscheinung tritt. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle handelt es sich um eine *funktionelle Regurgitatio coloiliaca.*

Dietlen vergleicht die Klappeninsuffizienz mit dem Zustand der relativen Mitralinsuffizienz und nimmt an, daß genau so, wie diese durch eine Dilatation des linken Ventrikels entstehen kann, die Schlußunfähigkeit der Valvula Bauhini durch die durch die Kotmassen hervorgerufene Dehnung des Coecums hervorgerufen wird.

Wir wissen, daß Teilgebiete des Darmes isoliert sich in tonischem Zustand befinden können und auch die Ileocöcalklappe wie die anderen Schließmuskeln im Verlaufe des Intestinaltraktes einer periodischen Innervation unterliegt. Es ist bekannt, daß, wenn der Tonus im Gebiet des Parasympathicus steigt, er im Sympathicusgebiet fällt, und daß solche Wechselbeziehungen zwischen einzelnen Darmgebieten resp. Schließmuskeln bestehen.

Für die *normale Funktion genügt der passive lippenventilartige zentripetale Verschluß.* Ragt die Klappe schlapp in den Darm hinein, so kann der Coecuminhalt deshalb nicht nach dem Dünndarm zurückfließen, weil bei einer Kontraktion des Blinddarmsackes der Darminhalt die Unterlippe an die obere Lippe preßt. Die in dem Blinddarm aufgespeicherten Massen werden also bei schlapper Valvula Bauhini durch die Kontraktion der Coecummuskulatur in der Richtung des geringsten Widerstandes, d. h. nach dem Colon ascendens befördert. *Die Klappe wirkt also ähnlich wie ein Klappenventil, welches den Zufluß ohne weiteres gestattet, dem Rückfluß aber hindernd im Wege steht.*

So wie die Längsmuskulatur hat selbstverständlich auch die Ringmuskulatur des Ostium ileo-colica ihre funktionelle Bedeutung. Die übermäßige krampfartige und isolierte Kontraktion der Ringmuskulatur muß jede Kommunikation zwischen Dünn- und Dickdarm hemmen. Auf die Dauer kann ein derartiger Verschluß nicht bestehen bleiben, weil der Abfluß vom Dünndarm nach dem Dickdarm unmöglich wird. Einen derartigen Krampfzustand beschreibt unter dem Namen „Bauhinospasmus" *Heile*[31]. Doch wäre es falsch, zu glauben, daß die Ringmuskulatur nur die Aufgabe hat, das Ostium zu schließen.

Die Längsmuskulatur kann sich nur dann kräftiger kontrahieren, wenn sie bei erhöhtem Tonus der Ringmuskulatur in dieser einen Stützpunkt findet. Auch dieses Experiment ist sehr leicht am eigenen Munde zu

reproduzieren. Wir können die Karpfenstellung des Mundes nur bei einer gewissen Spannung des Orbicularis oris ausführen. Je stärker wir die Längsmuskulatur des Mundes anspannen wollen, um so kräftiger muß die Ringmuskulatur des Mundes innerviert werden, bis bei der Kußstellung des Mundes, bei der kräftigsten Zusammenziehung der Ringmuskulatur auch die Längsmuskulatur sich am kräftigsten zusammenziehen kann. Beim Pfeifen treten diese Verhältnisse am eklatantesten hervor. Um eine starre Öffnung zu schaffen, müssen beide Muskelsysteme *gleichzeitig sich* in straffer tonischer Zusammenziehung befinden.

Den generellen Unterschied zwischen unserer Auffassung gegenüber der bisher herrschenden möchte ich dahin präzisieren, daß, während die Durchgängigkeit bisher auf einen *verminderten Tonus* der Valvula ileocolica, also auf eine Art von Lähmung, zurückgeführt worden ist, wir diese auf den *erhöhten Tonus* der Klappenmuskulatur zurückführen. Für die Regurgitatio coloiliaca machen wir weniger die anatomischen lokalen Veränderungen verantwortlich, als vielmehr die funktionellen Störungen, die von weit entfernt gelegenen Erkrankungsherden reflektorisch ausgelöst werden.

Den Rückfluß kann nur die Bewegung des Dickdarmes bewirken. Der Darm wird durch *Pendel-* oder *peristaltische* Kräfte bewegt und die rückläufige Strömung kann nur durch die Antiperistaltik hervorgerufen werden. Antiperistaltik ist am Coecum und Colon beobachtet worden. Die Ileocöcalklappe hat dabei die Aufgabe, den durch die Antiperistaltik hervorgerufenen rückläufigen Strom aufzuhalten.

Es haben bereits *Jakoby* im Jahre 1890 bei Katzen und Kaninchen, die er mit Colchicum vergiftete, und *Cannon* im Jahre 1902 bei gesunden Katzen antiperistaltische Bewegungen beobachtet, die sich vom Dickdarm über die Valvula Bauhini ins Ileum fortsetzten.

Katsch und *Borchers* beobachteten am Kaninchencoecum eine hin- und herlaufende lange Zeit anhaltende Peristole.

Elliot und *Barclay* fanden die antiperistaltischen Bewegungen besonders stark bei Herbivoren, wo sie sofort nach dem Übertritt des Chymus vom Dünndarm in das Coecum einsetzten. Von hier aus wurde der Darminhalt nur langsam befördert. *Elliot* und *Barclay* nahmen an, daß durch die antiperistaltischen Bewegungen im Coecum der Druck soweit gesteigert werden kann, daß der Darminhalt durch den ungenügenden Schluß der Ileocöcalklappe nach dem Dünndarm zurückfließt.

Bei Menschen konnte *Rost*[32] die antiperistaltischen Bewegungen beobachten. Er sieht in dem ringförmig kontrahierten Sphincter ileo-colicus ein weit größeres Hindernis für den Übertritt des Dickdarminhaltes in das Coecum als in der Klappe selbst.

In der Norm wird der ins Ileum gelangte Darminhalt reflektorisch Darmbewegungen auslösen, wodurch es zur rhythmischen Kontraktion und Erschlaffung oberhalb der Klappe kommt. Ein Wechsel-

spiel von Kontraktion und Erschlaffung zwischen verschiedenen Darmabschnitten haben *v. Frankl-Hochwart* und *Froehlich*[33] angenommen. Diese Autoren haben darauf hingewiesen, daß Kontraktion des oberen Dickdarmabschnittes eine Erschlaffung des Sphincter ani, eine Erschlaffung oberhalb des Sphincters eine Kontraktion des Sphincters nach sich zieht. Ob dieses Gesetz den ganzen Darm hindurch Geltung hat, ist zwar nicht erwiesen, doch sehr wahrscheinlich. Im allgemeinen wirken Kontraktionen oberhalb der Klappe reflektorisch sphincteröffnend, während die Erschlaffung oberhalb der Klappe Klappenschluß hervorruft.

Katsch[34] und *Weiss*[35] haben besonders darauf hingewiesen, daß es funktionelle Insuffizienzen des Sphincter ileo-cöcalis gibt, für welche der Tonus des Sphincters bzw. das denselben regulierende vegetative Nervensystem von Bedeutung ist. Schon der Umstand, daß es sich bei der Ileocöcalklappe nicht um eine rein physikalische Ventilanordnung handelt, sondern daß auch eine relativ starke Muskulatur in der Klappe vorhanden ist, sowie ihre Innervationsverhältnisse machen es den Autoren wahrscheinlich, daß bei nervösen Wesen sogar bei ein und demselben Individuum die Klappe teilweise suffizient und teilweise insuffizient sein kann.

Bei völlig gesundem Klappenapparat wie Coecum und Ileum kann die Durchgängigkeit hervorgerufen werden durch irgendwelche Schädigungen vorübergehender oder chronischer Natur an irgendeinem Punkte des Verdauungsapparates. Am häufigsten ist dies der Fall bei Cholecystididen, pericholecystitischen Verwachsungen und bei in der Pylorusgegend sitzenden Geschwüren. Im allgemeinen rufen peritoneale Verwachsungen auch dann eine Regurgitation hervor, wenn sie entfernt von der Klappe liegen. Alle Erkrankungen, die direkt oder indirekt das Kolon reizen, können zur Regurgitation führen. Dabei können die Erscheinungen von seiten der Insuffizienz viel turbulenter als von der Originalerkrankung sein, so daß die Symptome, die durch den Rückfluß hervorgerufen werden, die auslösende Krankheit überdecken können. Die funktionellen Insuffizienzen sind also meistens als Fernwirkungen anderer Erkrankungen aufzufassen. Doch werden die angeführten Krankheiten nicht fähig sein, eine Reflexinsuffizienz hervorzurufen, wenn keine erhöhte Erregbarkeit beim Kranken bestünde. Wir beobachten deshalb in der Tat stets die Krankheit bei mehr oder weniger nervösen Individuen. So bildet sich auch hier wie bei so vielen anderen funktionellen Erkrankungen ein Circulus vitiosus heraus, in welchem die Krankheit eine erhöhte Erregbarkeit und diese wieder eine Verschlimmerung des Leidens hervorruft. Deshalb wird die chirurgische Behandlung, wie sie von *Heile* oder *Payr* vorgeschlagen worden ist, meistens weniger leisten als die interne Therapie.

Die offene Kommunikation der Valvula ileo-colica ruft klinisch wohl charakterisierte *Symptome* hervor. Die Patienten klagen über ein

Schweregefühl in der rechten unteren Bauchgegend direkt oberhalb der Leiste, so, als ob ein faustgroßer Stein den Raum zwischen Mittellinie, Schambein und Poupartschem Band ausfüllen würde. Es kommt selten zu großen Schmerzen, doch macht das Schweregefühl die Patienten nervös und ungeduldig; sie probieren durch Streichen und Massieren sich von dem lästigen Gefühl zu befreien oder sie legen ihre Hand flach unter die belästigte Bauchgegend und tragen so quasi den Bauch in ihrer Hand.

Die Symptome von seiten des Magen- und Darmkanals variieren je nach dem Ursprungsleiden. So können Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen, Obstipation, lokalisierte Schmerzen an der primär erkrankten Stelle usw. vorhanden sein. Gemeinsam allen Kranken ist eine erhöhte Reizbarkeit, Nervosität, Depressionen, Schlaflosigkeit. Die Kranken leiden in der überwiegenden Mehrzahl an spastischer Obstipation. Die Stuhlentleerung wird nur durch Abführmittel in Gang gehalten, sonst wird er nur ratenweise abgesetzt. Die Patienten scheuen sich, viel zu essen, und so kann es zu einem Verfall der Körperkräfte kommen, der seinerseits die nervösen Erscheinungen noch weiter zu steigern fähig ist. Körperlichen Anstrengungen sind die Patienten nicht gewachsen, denn schon nach langem Stehen steigert sich das Unbehagen. Bei Laufen oder sonstigen körperlichen Anstrengungen kommt es häufig zu stechenden Schmerzen in der ominösen Gegend, die anfallsweise auch zu einem Krampf ausarten können. In der ganzen rechten Seite, manchmal schon vom Rücken ausgehend, besteht ein ziehender Schmerz, der sich hauptsächlich nach der Schenkelgegend, einmal mehr nach dem Ischiadicus-, das andere Mal mehr nach dem Femoralisgebiet verbreitet.

Bei der *Inspektion* sieht man eine mäßige Auftreibung der rechten unteren Bauchgegend. *Perkussorisch* läßt sich daselbst ein tympanitischer Schall nachweisen. *Palpatorisch* besteht eine Defense musculaire im unteren Rectusdrittel. Durch Druck in dieser Gegend kann meistens ein feines Gurren hervorgerufen werden, welches viel feinblasiger als das Cöcalgurren ist und sich von diesem auch durch den tieferen und medialeren Entstehungsort unterscheidet. Die Druckempfindlichkeit dieser Stelle macht die Patienten bei längerem Drücken nervös.

Man kann durch den *Landenois*schen Versuch, den auch *Herz*[36] empfiehlt, einen Übertritt des Dickdarminhaltes nach dem Dünndarm auch ohne röntgenologische Untersuchung feststellen: In Rückenlage des Patienten wird die ulnare Kante der linken Hand quer über das Colon ascendens gelegt, dann tief eingedrückt und mit der anderen Hand das Coecum gepreßt. Wir können auf eine Kommunikation zwischen Dünn- und Dickdarm dann schließen, wenn wir hierbei das Gas unter Gurren und die Flüssigkeit mit einem plätschernden Geräusch nach dem Dünndarm entweichen hören.

Röntgenologisch ist die Diagnose am sichersten zu stellen. Nach gründlicher Entleerung des Darmes füllt man den Dickdarm in üblicher Weise durch einen Kontrasteinlauf, den man dünnflüssiger herstellen



Abb. 4.

soll als es sonst für Darmaufnahmen gebräuchlich ist. Es muß besonders darauf geachtet werden, daß nach dem Einlauf in Knie-Ellenbogenlage der Patient die üblichen verschiedenen Lagen einnimmt und vor der Aufnahme einige Schritte herumgeht. Dadurch wird der Blinddarm

prall gefüllt und die Kontrastflüssigkeit kann dann bei offener Valvula Bauhini auch nach dem Dünndarm laufen. In leichten Fällen scheint der Dünndarm selbst die Fähigkeit zu haben, die rückgeflossene Menge nur auf eine kurze Strecke einlaufen zu lassen; in schweren Fällen aber läuft die Kontrastflüssigkeit ungehindert auf eine lange Strecke in den Dünndarm zurück.

Aus der großen Anzahl von einschlägigen von mir beobachteten Fällen möchte ich nur 5 mir typisch erscheinende Fälle anführen und diese mit den röntgenographischen Aufnahmen belegen.

Fall 1 (Abb. 4) betrifft eine 49jährige Patientin, die vor 7 Jahren wegen eines gutartigen Ovarialtumors operiert worden ist. Vor der Operation war sie gesund und hatte insbesondere nie an Obstipation oder Verdauungsstörungen zu leiden. Durch das künstlich hervorgerufene Klimakterium wurde die Patientin sehr nervös. 4 Jahre nach der Operation trat ein Schweregefühl in der rechten unteren Bauchgegend auf und gleichzeitig Schmerzen in der Gallenblasengegend. Es bestand danach auch Fieber und Gelbsucht. Die Gallenblase war als ein faustgroßer Tumor zu tasten. Durch verschiedene Kuren sind die Symptome von seiten der Gallenblase bis auf einen tastbaren Tumor verschwunden, aber das Schweregefühl in der rechten unteren Bauchgegend blieb zurück. Verwachsungen in der Gallenblasengegend sind nachgewiesen, während sie sich im Becken nicht finden. Der Blinddarm ist frei. Das Röntgenbild zeigt eine ungewöhnlich starke Füllung des Dünndarms vom Dickdarm aus. Man kann den Dünndarm weit hinauf verfolgen und merkt auch, daß der ganze Blinddarm sich in einem höheren Tonus als der übrige Dickdarm befindet. Auf kalte Sitzbäder und Belladonna verschwinden die Beschwerden zeitweilig, doch treten sie bei nervöser Erschöpfung immer wieder auf.

Fall 2 (Abb. 5) betrifft einen leicht erregbaren nervösen Künstler, bei dem allerdings vor 14 Jahren eine Blinddarmoperation vorgenommen worden ist. Der Patient litt zur Zeit der Aufnahme an einer spastischen Obstipation, auch waren die durch die Insuffizienz bedingten Rückflußbeschwerden außergewöhnlich stark. Sie verursachten ausstrahlende Schmerzen in der Gegend der Cruralis und des Ischiadicus, die den Patienten an der Ausübung seines Berufs gehindert haben. Nach längeren Erholungsreisen, diätetischen und Wasserkuren fühlt sich der Patient wohl. Man kann in dieser Zeit keinen Rückfluß nach dem Dünndarm beobachten, wenn auch der spastische Zustand des Dickdarms weiter besteht.

Fall 3 (Abb. 6) betrifft ebenfalls einen Künstler. Er leidet seit 12 Jahren an andauernder Müdigkeit, ist leistungsunfähig, hat Depressionen und eine Hypacidität. Vor etwa 5 Jahren auch Gallensteinanfälle. In dieser Zeit hatte der Patient viel über übermäßige Magensäure zu klagen. Röntgenologisch sieht man einen stark nach rechts verzogenen und in der Gallenblasengegend fixierten Magen. Die Magensaftabsonderung ist mangelhaft. Im Kot sind Fleisch- und Stärkekörnerreste zu finden. Die Hauptbeschwerden bestehen in den beschriebenen Symptomen der Regurgitatio coloiliaca. Abb. 6 zeigt einen spastischen Darm. Hauptsächlich oberhalb der Bauhinischen Klappe sieht man eine sehr starke Querraffung, während das Colon descendens fast schlauchartig verläuft. In den Ferien fühlt sich der Patient auch ohne besondere Therapie immer wohl, am Ende der Saison zeigen sich die Beschwerden.



Abb. 5.

Fall 4 (Abb. 7). 37 Jahre. Letzte Geburt vor 5 Jahren. Seither leidet die Patientin an einer sehr schwer sich lösenden Obstipation, an Schwäche, Aufstoßen, Schweregefühl in der rechten Unterleibsgegend, das sie bis zum Weinen deprimiert. Sie verträgt keine Autofahrten und bei längerem Gehen oder Stehen steigern sich die Schmerzen derartig, daß sie sich hinlegen muß. Eine feste Bauchbinde mit einer starken Pelotte über die rechte untere Bauchgegend hilft ihr am



Abb. 6.

besten über ihre Not hinweg. Die Patientin wurde wegen ihrer Beschwerden einer Blinddarmoperation unterzogen; dabei konnte man sich von der völligen Intaktheit des Blinddarms überzeugen. Im Bereiche der Genitalien waren Verwachsungen vorhanden, die aber nicht den Darm in Mitleidenschaft zogen. Die Beschwerden haben sich nach der Operation eine Zeitlang gelegt. Die Patientin hatte seit vielen Jahren an Hyperacidität und Magenbeschwerden zu leiden, die die brasilianischen Ärzte auf den Blinddarm bezogen. Bei der Untersuchung findet sich eine hochgradige Hyperacidität, keine okkulte Blutung, aber ein Füllungsdefekt an der kleinen Kurvatur und ein spastisch kontrahiertes Kolon. Das Röntgenbild (Abb. 7) zeigt eine hochgradige rückläufige Durchlässigkeit der Ileocoecalklappe.

Fall 5 (Abb. 8) betrifft einen 38jährigen Mann, bei dem wir ebenfalls eine sehr ausgebreitete Füllung des Dünndarms vom Dickdarm aus im Röntgenbild wahrnehmen können. Gleichzeitig mit den Bauchbeschwerden treten Aufblähungen des Bauches mit schweren Arhythmien auf. Dabei ist das Zwerchfell hochgestellt. Über dem Bauch tympanitischer Schall. Der Blutdruck ist nicht erhöht. Medikamentöse Therapie ist erfolglos. Systematische Spülungen des



Abb. 7.

Darmes bei diätetischer Vorsicht rufen zeitweilige Besserung hervor. Bei der Röntgenuntersuchung ergibt sich eine Verwachsung des Magens mit der Gallenblase. Der Magen ist nach rechts verzogen, keine okkulten Blutungen, keine Aussparung und überhaupt nichts, was auf einen Magenulcus schließen läßt, so daß wir an eine abgelaufene Cholecystitis denken müssen, als Folge dessen die anormale Funktion der Valvula Bauhini reflektorisch bei dem auch sonst sehr nervösen Patienten hervorgerufen erscheint.

Was die *Therapie* der Regurgitatio coloiliaca anbelangt, so muß sie hauptsächlich gegen die Originalerkrankung gerichtet sein. Leider ist es nur in seltenen Fällen möglich, die Originalkrankheit zu beseitigen, denn handelt es sich auch um einen Ulcus ventriculi, um eine Cholecystitis, oder um eine Peritonitis, eine Restitutio ad integrum wird dabei niemals erfolgen und so bleibt auch der Grund für eine funktionelle Störung bestehen.



Abb. 8.

In solchen Fällen, in welchen die Grunderkrankung abgeheilt ist und nur sonst symptomlose Verwachsungen zurückgeblieben sind, kann die Insuffizienz der Bauhinischen Klappe als ein selbständiges Krankheitsbild vorgetäuscht werden.

Den besten Effekt bei Verwachsungen habe ich von der *Kirchberg*schen Trichtermassage gesehen. Setzen wir einen Glastrichter, der an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen ist, auf die Stelle der Verwachsungen, so wird der Bauch mit den Darmschlingen in das Vakuum gesaugt. Das Vakuum zerrt die Verwachsungen und lockert sie. Daß dies

er Fall ist und tatsächlich der Trichter nicht nur die Bauchdecke, ondern auch die darunter befindlichen Darmschlingen einsaugt, kann öntgenologisch fixiert werden, indem man den mit Bismut gefüllten Darm ansaugt und von der Seite aufnimmt.

Therapeutisch habe ich von hydriatischen Maßnahmen und unter diesen auptsächlich von den kalten fließenden Dauersitzbädern einen guten rfolg gesehen. Die Erregbarkeit wird im allgemeinen und im speziellen dem Darm dadurch herabgesetzt. Man hat dabei stets sowohl mit dem orurteil der Ärzte wie der Patienten zu kämpfen, weil gegen Bauch- eschwerden nur warme Applikationen üblich sind. Demgegenüber ann ich auf Grund sehr reicher Erfahrung die 4—6 Wochen lang aus- eführten 30—40 Minuten dauernden täglichen Sitzbäder bei ständigem ufluß von kaltem Wasser als eine der besten Methoden empfehlen.

Von der lokalen Eisblasenbehandlung habe ich ebenfalls, aber lange icht so gute Wirkungen gesehen wie von den Sitzbädern. Diätetisch ist cel- ılosearme Nahrung angebracht. Eine systematische Säuberung des Dar- nes durch Darmwaschungen wird die Therapie wirksam unterstützen.

Von Medikamenten ist Belladonna resp. Atropin am wirksamsten.

Literatur.

[1] *Toldt*, Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. Wien, Mathem.-naturw. Kl. **103**. 894. — [2] *Schumann, P.*, Inaug.-Diss. Zürich 1907. — [3] *Falck*, Zeitschr. f. Biol. **9**. lünchen 1873. — [4] *Dammann*, Dtsch. Zeitschr. f. Tiermedizin **1**. 1875. — [5] *Martin*, ehrbuch der Anatomie der Haustiere. Stuttgart 1912. — [6] *Brosch, B.*, Virchows rch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **218**, 47. 1914. — [7] *Miloslavitsch*, Virchows Arch. pathol. Anat. u. Physiol. **208**. — [8] *Kraus, O.*, Arch. f. klin. Chir. **44**, 410. 1892. – [9] *Hammer*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **157**, 4. — [10] *v. Ziemssen*, Dtsch. Arch. klin. Med. **33**. 1883. — [11] *Rosenbach*, Berl. klin. Wochenschr. 1889, Nr. 29. — *Kraus, O.*, Wien. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 19. — [13] *Winkler*, Ges. f. inn. Med. Wien, 6. II. 1902. — [14] *Hotz*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **20**, H. 2. 909. — [15] *Katz* und *Winkler*, Hermanns Jahresber. über d. Fortschr. d. Physiol. 903, S. 89. — [16] *Elliot*, Journ. of physiol. **31**. 1904. — [17] *v. Bergmann* und *Katsch*, tsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 27. — [18] *Katsch*, Fortschr. a. d. Geb. d. öntgenstr. **21**. 1914. — [19] *Hromada*, Arch. f. klin. Chir. **117**, 784. — [20] *Toldt*, itzungsber. d. Akad. d. Wiss. Wien, Mathem.-naturw. Kl. Abt. III, **103**, 41. 894. — [21] *Hammer*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **157**. — [22] *Kraus*, Verein f. inn. ed. u. Kinderheilk. Berlin, 18. XI. 1912. — [23] *Rieder*, Fortschr. a. d. Geb. d. öntgenstr. **18**. 1912. — [24] *Dietlen*, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **21**. 1914. – [25] *Groedel*, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **20**. 1913. — [26] *Lohfeldt*, Fortschr. d. Geb. d. Röntgenstr. **21**. 1914—1915. — [27] *Munk*, Grundriß der gesamten öntgendiagnostik. Leipzig 1914. — [28] *Markuse*, Berl. klin. Wochenschr. 1914, r. 51. — [29] *Case*, Literaturber. in d. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 15. — *Singer* und *Holzknecht*, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 23. — [31] *Heile*, ntralbl. f. Chir. 1921, Nr. 15. — [32] *Rost*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. . 1915. — [33] *v. Frankl-Hochwart* und *Froehlich*, Wien. klin. Rundschau 1901, . 41. — [34] *Katsch*, Sitzung d. ärztl. Vereins Hamburg, 21. X. 1913. — [35] *Weiss*, ien. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 19/20. — [36] *Herz*, Wien. med. Wochenschr. 97, Nr. 36/37. — [37] *W. Gutmann*, Inaug. Diss. Berlin. 1921.

Die Wirkung von Elektrolyten auf den psychischen Ablauf.

Von
G. Peritz.

Loeb hat als erster gezeigt, daß ein Antagonismus der Elektrolyte, vornehmlich Natrium und Kalium einerseits und Calcium andererseits, in der Wirkung auf die Funduluseier besteht. *Kraus* und seine *Schüler* haben im letzten Jahrzehnt nachgewiesen, daß dieser Antagonismus sich an den Organen der Kalt- und Warmblüter vorfindet. Am vegetativen Nervensystem läßt sich eine auffallende Übereinstimmung zwischen der Nerven- und der Elektrolytwirkung konstatieren. Der Vagus wirkt immer wie Kalium, der Sympathicus wie Calcium. Auch am peripheren Nerven treten nach den Untersuchungen von *Kraus*, *Zondek* und *Wollheim* durch Reizung Verschiebungen im Kalium-Calcium-Gleichgewicht ein. Die Untersuchungen über diesen Antagonismus sind an den verschiedensten Organen ausgeführt worden und man hat die verschiedensten Funktionen in dieser Hinsicht geprüft. Nur der Ablauf der psychischen Reaktionen ist bis jetzt niemals unter den Einfluß von Elektrolyten gestellt worden. Über derartige Versuche will ich im folgenden berichten. Sie sind schon vor einigen Jahren in Gemeinschaft mit Dr. *Falkowitz* begonnen worden und jetzt von mir wieder aufgenommen und zum Abschluß gebracht. Daß eine Einwirkung von Elektrolyten auf den psychischen Ablauf stattfinden muß, geht aus den verschiedensten Tatsachen hervor. Man weiß seit langem, daß durch Verminderung des Kalkgehaltes mittels Oxalsäure sowohl die peripheren Nerven als auch nach den Untersuchungen von *Chiari* und *Fröhlich* der Sympathicus und Vagus übererregbar gemacht werden können. Man weiß ferner, daß bei der Tetanie der Calciumgehalt des Blutes außerordentlich niedrig ist, und man führt auf diese Kalkarmut die allgemeine nervöse Übererregbarkeit des gesamten Nervensystems zurück. Andererseits ist seit langem bekannt, daß durch intravenöse Zufuhr von Kalk das Asthma geheilt werden kann. Ebenso gelingt es, durch derartige Injektionen die Zahl der epileptischen Anfälle für lange Zeit zu verhindern. Man muß also die Tatsache konstatieren, daß der Kalk auf das Nervensystem beruhigend einwirkt. Ich ging daher bei meinen Versuchen von diesem Faktum aus und nahm an, daß der Kalk auf den psychischen

Ablauf verlangsamend einwirken würde, daß dagegen die bekannten Antagonisten, das Kalium oder Natrium, beschleunigend wirken werden. Da Kalium und Natrium in ihrer Wirkung ungefähr gleich sind, so habe ich aus technischen Gründen Natriumbicarbonat verwandt. Außerdem wurden auch intravenöse Injektionen von Chlornatrium angewandt. Als Anion habe ich die Phosphorsäure gewählt, und zwar in Parallelversuchen das sekundäre Natrium- und das sekundäre Calciumphosphat. Die Versuche sind an 8 Herren gemacht worden, die konstitutionell teils Pykniker, teils spasmophile, astenische oder pastöse Menschen sind. Ich möchte hier gleich vorausschicken, daß die Konstitution keinen Einfluß in qualitativer Richtung auf die Resultate hat. Ich glaube nicht, daß bei den Versuchen irgendwelche suggestiven Einflüsse eine Rolle gespielt haben, da die Ergebnisse gerade das Gegenteil von dem, was erwartet wurde, aufdeckten, daß nämlich das Calcium eine beschleunigende, das Natrium eine verlangsamende Wirkung auf den psychischen Ablauf hat. Dieses Resultat wurde um so weniger erwartet, da auch die *Demole*schen Versuche gezeigt hatten, daß durch Injektion von $CaCl_2$ in die Infundibulargegend bei Katzen Schlaf erzeugt wird, während KCl einen Erregungszustand hervorruft.

Die Versuche wurden an der Ruppschen Falluhr vorgenommen, die sehr einfach konstruiert ist. In einem Rahmen finden sich 2 frei fallende Stäbe (Besenstiele), welche durch einen Magneten am oberen Ende festgehalten werden. Bei der Unterbrechung fällt ein Stab oder fallen beide Stäbe herunter, die Versuchsperson, die davor sitzt, faßt auf ein akustisches Zeichen hin, das zugleich mit der Unterbrechung ertönt, nach dem fallenden Stabe, den sie möglichst schnell auffängt. Die Falltiefe ergibt nach dem Fallgesetz die Reaktionszeit. Die Marken an den seitlichen vertikalen Leisten zeigen unmittelbar die Reaktionszeiten an. Bei den Versuchen wurden die Versuchspersonen angewiesen, die Hände stets leicht gebeugt in gleicher Entfernung von den Stäben zu halten. Zum Teil saßen sie unbeschäftigt vor dem Apparat, und der Versuchsleiter stand hinter ihnen, so daß sie seine Bewegungen nicht wahrnehmen konnten, oder sie lasen laut aus einem Buch vor. Da es sich bei allen Versuchen entweder um Studenten oder um Ärzte und Chemiker handelte, so geschah das Vorlesen aus Arbeiten, die sie interessierten, entweder Referate wissenschaftlicher Arbeiten oder aber kleine Stücke aus dem „Stachelschwein". Die Versuchsperson hat selbst die Zeiten nicht abgelesen. Erst nach Schluß der Versuche wurden die Ergebnisse (die Mittelzahlen) ausgerechnet. In jedem Versuch wurden 30 Fallzeiten bestimmt, und zwar je 10 für die rechte, für die linke und für beide Hände in wechselnder Reihenfolge. Der Reiz erfolgte immer akustisch durch ein Klingelzeichen. Ein Achtungs- oder Warnungsruf vor jedem Reiz wurde nicht gegeben. Bei den Versuchen, bei denen nicht gelesen wurde, bestand eine dauernde sensorische und muskuläre Einstellung. Bei den Versuchen, bei denen gelesen wurde, war die sensorische Einstellung auf den Reiz sehr erheblich vermindert, da der Lesestoff interessierte. Dagegen bestand immer eine muskuläre Einstellung, wenigstens haben alle Versuchspersonen dies gleichmäßig an sich beobachtet. Außer diesen Versuchen wurden auch in einigen Fällen Assoziationsversuche nach Reizworten vorgenommen. Die Versuche fanden in der Weise statt, daß die Versuchsperson zuerst auf ihre Reaktionszeiten geprüft wurde, dann die intravenöse Injektion erfolgte und unmittelbar

darauf, nach 10 und nach 20 Minuten die Reaktionszeiten bestimmt wurden. In den Fällen, in welchen das Salz per os eingeführt wurde, wurde die Reaktionszeit nach $1^1/_2$ Stunden geprüft, oder aber, wenn das Salz in mehreren Dosen innerhalb 24 Stunden aufgenommen wurde, erfolgte die Prüfung am nächsten Morgen.

Die Resultate, die erzielt worden sind, sind für die einzelnen Elektrolyte ganz gleichmäßig ausgefallen. Die Tabellen, die ich gebe, zeigen nur immer Versuchsprotokolle von je 2 Versuchspersonen, da sie sonst zuviel Platz erfordern würden. Durch die intravenöse Kalkinjektion wurde stets eine Verkürzung der Reaktionszeiten erzielt (s. Tab. 1 u. 2). In manchen Fällen trat diese Verkürzung unmittelbar nach der Injektion ein, und zwar beinahe noch zu der Zeit, in der das Hitzegefühl im Körper bestand und die Rötung des Gesichtes noch nicht verschwunden war. In anderen Fällen trat die Verkürzung erst nach 10 Minuten ein. In den meisten Fällen war nach 20 Minuten die Reaktionsverkürzung fast geschwunden. Es fand sich kein wesentlicher Unterschied bei abgelenkter und nicht abgelenkter Aufmerksamkeit. Da nun die Möglichkeit bestand, daß die intravenöse Injektion als solche einen erregenden Reiz darstellte, so wurde, um dies auszuschließen, in einigen Fällen 5 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung injiziert (s. Tab. 3). Dabei ergab sich, daß die Injektion von Chlornatrium keine Beschleunigung, sondern eine Verlangsamung, wenn auch in geringem Grade, erzeugte. Außerdem wurde auch, um jeden Irrtum zu vermeiden, Calciumchlorid per os gereicht, und zwar in einem Fall 6 g innerhalb 24 Stunden, in einem zweiten Fall als Einzeldosis 2,5 g, an die sich dann nach anderthalb Stunden die Prüfung anschloß. Auch hier zeigte sich in beiden Fällen eine erhebliche Beschleunigung der Reaktionszeiten (s. Tab. 4). Aus diesen Versuchen ergibt sich also das ganz unerwartete Resultat, daß Calcium beschleunigend auf den psychischen Ablauf wirkt, daß das Calcium also, ebenso wie in den *Kraus*- und *Zondek*schen Versuchen am Herzen, eine erregende Wirkung ausübt.

Die Versuche mit Natriumbicarbonat geschahen so, daß entweder innerhalb eines Tages in 3 Dosen zusammen 15 g Natriumbicarbonat genommen wurden und am nächsten Tag dann die Prüfung erfolgte, oder aber daß 3 Tage lang je 15 g genommen wurden (s. Tab. 5 u. 6). In einigen Fällen erfolgte die Prüfung anderthalb Stunden nach Einnahme von 5 g Natriumbicarbonat. Auch hier war wieder das Resultat insofern eine Überraschung, als nach den Erfahrungen bei der Tetanie die Anreicherung durch Natrium eine Erregung erwarten ließ. Allerdings ließ das allgemeine subjektive Befinden vermuten, daß eine beschleunigende Wirkung nicht auftreten würde, denn alle Versuchspersonen fühlten sich nach Einnahme größerer Mengen von Natriumbicarbonat müde und abgespannt. Es trat in allen Fällen eine sehr ausgesprochene Verlangsamung der Reaktionszeiten auf. Es besteht also tatsächlich ein Antagonismus zwischen

:alcium und Natrium auch im Ablauf der psychischen Reaktionszeiten, enau so, wie ihn *Kraus* und *Zondek* am Herzen nachgewiesen, das Calium erregend, Kalium lähmend wirkt.

Tabelle 1. *Nach intravenöser Injektion von 5 ccm 10proz.* $CaCl_2$.

	L	L	R	R	beim Vorlesen
'. vorher	12,0	13,1	10,7	9,0	
Jnmittelbar nach der Injektion	8,8	9,0	9,0	5,8	
0 Minuten nach	10,0	8,7	7,0	6,6	
:0 Minuten nach	3,7	8,0	6,0	11,0	
I. vorher	12,0	8,7	7,0	8,6	
Jnmittelbar	12,0	8,3	6,6	7,5	
0 Minuten nach	7,0	5,5	4,5	7,0	

Tabelle 2. $CaCl_2$ *intravenös, 10proz., 5 ccm.*

	L	L	R	R	beim Nichtlesen
/or dem Versuch	12,4	13,3	13,3	15,0	
Jnmittelbar nach	12,4	11,3	10,1	10,3	
.0 Minuten nach	9,3	9,8	8,4	11,3	
:0 Minuten nach	10,6	11,4	10,5	11,6	

Tabelle 3. *Physiologische NaCl, intravenös.*

	L	L	R	R	beim Vorlesen
'. vor dem Versuch	11,3	9,0	8,8	10,8	
0 Minuten nach Injektion von 5 ccm NaCl	12,3	12,8	12,4	11,1	
'. vorher	6,3	4,2	8,4	9,1	
:0 Minuten nach Injektion von NaCl	5,3	6,5	9,3	9,4	

Tabelle 4. *Nach Einnahme von* $CaCl_2$ *per os.*

	L	L	R	R	beim Vorlesen
'. vor dem Versuch	15,1	10,3	10,8	16,0	
1/2 Std. nach 2,5 $CaCl_2$	12,9	6,8	8,3	13,8	
. vom Tage vorher	7,3	7,3	10,4	12,9	hat in 24 Stunden 6 g $CaCl_2$ eingenommen
ach 24 Stunden	7,7	4,5	7,3	7,4	

Tabelle 5. *Na_2CO_3-Versuch per os.*

	L	L	R	R	beim Vorlesen
Fr. vor dem Versuch . .	17,7	16,4	17,1	18,1	
Nach 15 g Na_2CO_3 . . .	20,0	19,3	21,0	20,8	15 g Na_2CO_3 in 24 St.
A. vor dem Versuch . . .	18,0	16,6	16,1	16,8	
Nach 50 g Na_2CO_3 . . .	20,1	19,6	20,4	20,4	50 g Na_2CO_3 in 3 Tagen
H. vor dem Versuch . .	12,0	8,7	7,0	8,6	
Nach 20 g Na_2CO_3 . . .	13,0	9,0	9,4	12,5	nach 20 g Na_2CO_3 in 24 Stunden

Tabelle 6. *Na_2CO_3-Einnahme per os.*

	L	L	R	R	beim Nichtlesen
A. vor dem Versuch . .	15,4	13,6	13,2	14,4	
Nach 50 g Na_2CO_3 . . .	15,9	15,3	16,5	15,5	nach 50 g Na_2CO_3 in 3 Tagen

Gegen die Versuche mit Natriumbicarbonat läßt sich der Einwand machen, daß die großen Mengen Natriumbicarbonat als Puffer gewirkt hätten, da im Sinne von *Henderson* die [H˙] des Blutes in der Hauptsache als eine Funktion des Verhältnisses von $\frac{CO_2}{Na\,HCO_3} \cdot \frac{NaH_2\,PO_4}{Na_2\,HPO_4}$ angesehen werden. Hätte also hier das Carbonat als Puffer gewirkt, so müßte auch ein sekundäres Phosphat die Reaktionszeiten in gleicher Richtung beeinflussen. Aus diesem Grunde wurde in Parallelversuchen sekundäres Natrium- und sekundäres Calciumphosphat per os gegeben. Allerdings waren die Mengen, die gereicht wurden, bei weitem geringer. Die Versuchspersonen erhielten nur anderthalb Gramm. Dagegen geht aus den Versuchen von *Elias* und *Kornfeld* hervor, daß die Darreichung von 20 g von Mono- oder Dinatriumphosphat gleichfalls eine stark erregende Wirkung auf das periphere Nervensystem hervorruft und die elektrische Erregbarkeit der peripheren Nerven steigert. Da meine Versuche mit dem Natrium- oder Calciumphosphat eine beschleunigende Wirkung auf die Reaktionszeit ausüben, so läßt sich daraus schließen, daß die dargereichten Mengen keinen Unterschied in der Richtung der Erregbarkeit ausüben (s. Tab. 7 u. 8). Da nun aber die Phosphorsäure dem Natriumbicarbonat diametral entgegengesetzt wirkt, so muß man daraus schließen, daß nicht die Kohlensäure im Carbonat als Puffer in Betracht kommt, sondern daß die verlangsamende Wirkung des Natriumbicarbonats auf das Natrium zu beziehen ist. Daß dem Na diese Wirkung zukommt, scheint mir auch durch die Versuche nach intravenöser physiologischer

abelle. 7. *Nach Einnahme von 1,5 g Dinatriumphosphat. (Konzentrationsversuch.)*

	L	L	R	R	beim Vorlesen
. K. vor dem Versuch	21,3	20,3	21,0	22,1	
$^1/_2$ Stunden nach Einnahme . .	15,7	16,1	15,6	15,6	
. R. vor dem Versuch	16,9	17,0	17,9	18,0	
$^1/_2$ Stunden nach Einnahme . .	15,6	15,3	14,5	14,6	
Bei nicht abgelenkter Aufmerksamkeit.					
					beim Nichtlesen
. K. vor dem Versuch	16,5	17,5	17,9	17,0	
$^1/_2$ Stunden nach Einnahme . .	12,5	12,3	11,0	11,4	
. R. vor dem Versuch	13,8	13,6	13,1	13,9	
$^1/_2$ Stunden nach Einnahme . .	11,3	11,4	10,3	9,7	

Tabelle 8.
Nach Einnahme von 1,5 g Dicalciumphosphat. (Konzentrationsversuch.)

	L	L	R	R	beim Vorlesen
. K. vor dem Versuch	21,3	20,3	21,0	22,1	
$^1/_2$ Stunden nach Einnahme . .	16,2	17,2	17,8	17,4	
. R. vor dem Versuch	16,9	17,0	17,9	18,0	
$^1/_2$ Stunden nach Einnahme . .	15,7	16,6	16,6	15,1	
Bei nicht abgelenkter Aufmerksamkeit.					
					beim Nichtlesen
. K. vor dem Versuch	16,5	17,5	17,9	17,0	
$^1/_2$ Stunden nach Einnahme . .	14,4	14,8	14,9	15,5	
. R. vor dem Versuch	13,8	13,6	13,1	13,9	
$^1/_2$ Stunden nach dem Versuch .	13,2	12,3	11,5	12,5	

Tabelle 9. *Intravenös 10 proz. $CaCl_2$-Lösung (5 ccm). Assoziationsversuch.*

	H	J	P	F	
or dem Versuch	1,53	1,35	1,98	1,26	
nmittelbar nach der Injektion .	1,62	1,39	1,36	1,18	
Minuten nachher	1,54	1,36	1,30	1,39	
Minuten nachher	1,69	—	1,50	—	

NaCl-Lösung bewiesen zu werden, bei denen es ebenfalls zu einer Verlangsamung der Reaktionszeiten kam (s. Tab. 3). Interessant ist, daß kein erheblicher Unterschied zwischen dem sekundären Natriumphosphat und dem sekundären Calciumphosphat besteht. Ja, es wirkt vielleicht das Calciumphosphat etwas schwächer als das Natriumphosphat, trotzdem man annehmen sollte, daß sich im Calciumphosphat die Kalkwirkung und die Phosphorsäurewirkung addieren.

Fragt man sich nun, an welchem Punkt das Calcium und Natrium angreift, wodurch der Reaktionsablauf beschleunigt oder verlangsamt wird, so muß man sich vergegenwärtigen, daß die Gesamtbahn eine ziemlich lange ist. Sie geht vom Sinnesorgan über das Großhirn, Zwischenhirn, Rückenmark, die peripheren Nerven zu den Muskeln, und an jeder dieser Stellen können die Elektrolyte einwirken, oder aber an allen gleichmäßig, zumal ja das gesamte System als etwas Einheitliches aufzufassen ist. Will man dieser Frage nähertreten, so kann man durch Variation der Versuche den einen oder anderen Teil ausschalten. Das, was ich in dieser Richtung unternommen habe, sind nur ganz einfache Abwandlungen. Ich bin der Ansicht, daß man durch Differentialversuche hier viel weiter kommen kann. Ich habe schon bei der Besprechung der Versuchsanordnung darauf hingewiesen, daß die Versuche einmal so vorgenommen wurden, daß dabei nur auf das Signal geachtet, das andere Mal aber dabei gelesen wurde, so daß die Aufmerksamkeit auf den sensorischen Reiz verringert wurde, während die Einstellung der Muskeln in beiden Versuchsanordnungen durchaus die gleiche blieb. Dabei ergab sich kein erheblicher Unterschied in der Beschleunigung der Reaktionszeiten. Außerdem habe ich Assoziationsversuche gemacht, die so eingestellt waren, daß die Reaktionszeiten an der Stoppuhr bei Beginn der Aussprache des Reaktionswortes genommen wurden, sodaß also die Muskelbewegungen ausfielen. Lag der Angriffsort nun im sensorischen Apparat oder im Zentralnervensystem und nicht in den Muskeln, so mußte jetzt nach Calcium eine Beschleunigung und nach Natrium eine Verlangsamung eintreten. Dies erfolgte aber nicht (Tabelle 9). Man sieht aus der Tabelle, daß die Assoziationszeiten nach Calciuminjektion sich kaum ändern, vielmehr nur etwas schwanken. Das Gleiche ergab sich auch bei den Versuchen mit Natriumbicarbonat. Man muß also daraus schließen, daß der Angriffspunkt des Calciums und Kaliums im Muskel liegt. Es würde also hier auch wieder eine Einwirkung auf das Erfolgsorgan vorliegen. Dagegen läßt sich aber ein Einwand erheben.

Die Wirkung des Calciums ist eine außerordentlich schnelle. Fast unmittelbar nach der Injektion tritt die Beschleunigung ein und dauert etwa 20 Minuten. Daß in dieser kurzen Zeit, unmittelbar nach der Injektion, das Calcium in die Muskeln hineingelangt, scheint außerordentlich unwahrscheinlich. Wir beobachten aber bei der Kalkinjektion

nmittelbar nach der Einspritzung ein starkes Hitzegefühl im ganzen
örper, das nicht an der Einspritzstelle, sondern bald im Gesäß, bald in
en Testes, bald aber im Munde beginnt. Ebenso tritt eine Rötung des
esichtes ein. Man muß also daraus schließen, daß diese Wirkung des
alkes eine Vasomotorenwirkung ist, die nicht dadurch entsteht, daß
er Kalk die verschiedensten Körperteile beim Durchlaufen des Blutes
erührt, sondern daß dies eine zentrale Wirkung ist, welche durch Rei-
ung der Vasomotorenzentren erfolgt. Durch das Calcium wird also
ine Erweiterung der Gefäße erzielt. Ich habe in einer Arbeit über den
erzkrampf gezeigt, daß der Hypertonus des Herzmuskels bedingt ist
urch einen Angiospasmus der Coronargefäße und daß dieser Hyper-
onus abnimmt oder verschwindet, wenn man den Angiospasmus durch
uphyllin oder Coffein-Luminal beseitigt. Ich habe auch in dieser Arbeit
achzuweisen gesucht, daß der Angiotonus für den Muskeltonus von
ußerordentlicher Bedeutung ist, insofern, als die Muskelerschlaffung,
ie den zweiten Teil der Muskelaktion, den oxybiotischen Anteil darstellt,
ur unter Erweiterung der Muskelcapillaren und gutem Zustrom von
auerstoff vor sich gehen kann. Je stärker der Angiospasmus der Ge-
äße ist, um so stärker ist auch der Tonus der Muskeln. Erweitere ich
lso durch Zuführung von Kalk die Blutgefäße, so wird der Tonus der
luskeln geringer werden, und bei schnellen Bewegungen werden die An-
agonisten geringeren Widerstand leisten. Auf diese Weise stelle ich mir
or, kommt bei Zuführung des Kalkes die beschleunigte Reaktion zu-
ande. Nun wissen wir, daß bei der Spasmophilie stets ein Angiospas-
ius vorhanden ist. Hierbei ist aber das Verhältnis von Kalium und
atrium zum Calcium in dem Sinne verschoben, daß das Natrium und
alium vermehrt ist. Es kommt also hier unter dem Einfluß dieser
erschiebung zu einem stärkeren Angiospasmus und infolgedessen, wie
an sich stets überzeugen kann, zu einem Hypertonus der Muskulatur.
o wird es m. E. auch erklärlich, wenn man Natrium zuführt, daß eine
erlangsamung der Reaktionszeiten infolge der stärkeren Widerstände
den hypertonischen antagonistischen Muskeln auftritt. Wir hätten
so hier die anatgonistische Wirkung des Calciums und Natriums als
olge eines zentralen Vorganges in den vegetativen Zentren anzusehen.
b diese Erklärung der Vorgänge das Richtige trifft, müssen weitere
ntersuchungen noch ergeben. Durch diese Erklärung wird es aber ver-
ändlich gemacht, daß der Kalk beschleunigend auf die psychischen
eaktionen wirkt, während bei Kalkarmut (Spasmophilie) durch Zu-
ihrung von Kalk eine Beruhigung und eine Herabsetzung der Nerven-
bererregbarkeit erzielt wird. Immerhin läßt sich noch eine andere Er-
lärungsmöglichkeit heranziehen, die uns die gleichgerichtete Wirkung
s Calciums und des sekundären Natrium- und Calciumphosphates ver-
ändlich macht. Der Kalk sowohl als das Phosphat beschleunigen im

Versuch die Reaktionszeiten. Sie wirken also beide erregend. Tritt man mit den Anschauungen, die wir aus der Pathologie über die antagonistische Wirkung des Kalkes und der Phosphorsäure haben, an die Versuche heran, so ist man über die Ergebnisse außerordentlich erstaunt. Im Herzversuch zeigt sich aber, daß der Kalk nicht anders wirkt als das sekundäre Phosphat; beide wirken erregend, und zwar nach der Erklärung von *Kraus* und *Zondek*, weil sie beide an die Zelle alkalische Valenzen, also OH heranbringen. Natürlich kann man auch für die erregende Wirkung der Phosphorsäure die Bindung der Phosphorsäure an den Kalk ansehen, wodurch eine Kalkverarmung im Gewebe entsteht. Man sieht also, daß durch die Versuche, die sehr eindeutig sind, außerordentlich viele Fragen aufgeworfen werden, Fragen nach dem Wirkungsmechanismus und nach dem Wirkungsort, denn es ist z. B. gar nicht sicher, ob die Phosphorsäure an dem gleichen Ort angreift wie das Calcium, besonders wenn man berücksichtigt, daß durch die Einnahme von Phosphorsäure ein allgemeiner Erregungszustand auftritt, der sich auch durch Schlaflosigkeit ausdrückt, falls die Phosphorsäure abends eingenommen wird.

Zusammenfassung.

Versuche an der Ruppschen Falluhr führen zu dem Resultat, daß Elektrolyte einen deutlichen Einfluß auf den psychischen Ablauf ausüben. Dabei zeigt es sich, daß Calcium und Natrium ebenso antagonistisch auf den psychischen Ablauf einwirken, wie *Kraus* und *Zondek* es am Straubschen Herzen feststellten: Calcium verkürzt, Natrium verlängert die Reaktionszeiten. Auch die sekundären Phosphate verkürzen die Reaktionszeiten. Es wurden auch Assoziationsversuche vorgenommen, bei denen die Reaktionszeiten in der Weise gemessen wurden, daß nur die Zeit vom Reizwort bis zum Beginn der Aussprache des Reaktionswortes bestimmt wurde, also ohne die Zeit, die für die beim Sprechen notwendigen Muskelbewegungen erforderlich ist. Hier hatten Calcium so wenig wie Natrium einen Einfluß auf die Reaktionszeiten. Es scheint also der Angriffspunkt für die Elektrolyte in den Muskeln zu liegen. Die verschiedensten Erklärungsmöglichkeiten über den Wirkungsmechanismus und -ort können gegeben werden, nur weitere und differenziertere Versuche können die Entscheidung bringen, welche Erklärungsmöglichkeit die richtige ist.

Aus dem biolog.-chem. Institut des Städt. Krankenhauses am Urban zu Berlin.)

Untersuchungen über die Wirkung des Schwefels.

Von
Ludwig Pincussen und **Edda Gornitzkaja.**

Obgleich der Schwefel in der Therapie eine erhebliche Rolle spielt, nd genaue Untersuchungen über seinen Einfluß auf die Einzelfunktionen n Organismus verhältnismäßig spärlich. Die Wirkungen, die wir im lgemeinen kennen, sind mindestens zum Teil zurückzuführen auf die ildung von Schwefelwasserstoff, der sich[1] überall da bildet, wo chwefel mit der Schleimhaut des Darmes, der Muskulatur oder mit eferen Schichten der Epidermis zusammentrifft. Diese Tatsache ergibt ch aus einer Reihe von Angaben von *de Rey-Pailhade*, *Heffter*, *Hopkins*, *'aegen*, *Sabbatani*, *Komiyama*. In dem so gebildeten Schwefelwasser-off löst sich wiederum Schwefel zu Polyschwefelwasserstoffen; nach en Angaben von *Hottinger*[2] gehen Polysulfide in Lösung und ge-ngen in den Kreislauf. Diese Resorption von Polysulfiden spielt auch ei der Anwendung von Schwefelwässern zu Trink- und Badekuren eine olle, wie neuerdings von *Heubner*[3] des näheren ausgeführt worden ist.

Die Umwandlung von Schwefel zu Schwefelwasserstoff hat natür-ch im Gefolge, daß der so gebildete Schwefelwasserstoff die ihm spezifi-hen Wirkungen ausübt. Solche sind wiederholt festgestellt worden; hat *Negelein*[4] gefunden, daß noch 10^{-5} n H_2S die Hefeatmung deut-h hemmt, während eine Wirkung auf die Gärung erst bei 60facher onzentration ($6 \cdot 10^{-3}$) eintritt, so daß man mit Hilfe von Schwefel-isserstoff Atmung und Gärung der Hefe vollständig trennen kann. n übrigen besteht weitgehender Parallelismus zwischen der Wirkung r Blausäure und der des Schwefelwasserstoffs. Aus den Unter-chungen von *Neuberg* und *Perlmann*[5] ergibt sich, daß die Zymase-einflussung durch Schwefelwasserstoff deutlich ist, daß das Ferment loch hierdurch nicht vernichtet wird, indem bei hinreichender Aus-hnung der Vergärungszeit ebenso wie bei Blausäure mit der gleichen efemenge der gleiche Vergärungsgrad erreicht wird.

---

[1] *Heubner*, In Handbuch der experimentellen Pharmakologie Bd. 3, S. 424.
[2] Schweiz. med. Wochenschr. **33**, 429. 1923.
[3] Ztsch. f. wiss. Bäderkunde **1**, 5. 1926.
[4] Biochem. Zeitschr. **165**, 203. 1925.
[5] Biochem. Zeitschr. **165**, 238. 1925.

Ob bei der Anwendung von Schwefel in Salbenform auf die Hau regelmäßig und in nennenswerter Menge eine Schwefelwasserstoffentwicklung einsetzt, ist genauer nicht untersucht; daraus, daß nur in seltenen Fällen Schädigungen in der Art einer Schwefelwasserstoffvergiftun auftreten, wird im allgemeinen geschlossen, daß dies nicht der Fall ist Andererseits sprechen manche Befunde doch in diesem Sinne, so Angaben von *Hijmans van den Bergh* und *Engelkes*[1], welche Sulfämi bei Tieren und Menschen fanden, denen Schwefel durch den Magendarmkanal einverleibt worden war. *Basch*[2] zeigte bei Einreiben vo Schwefelsalbe auf die rasierte Haut von Kaninchen und Meerschweinche das Auftreten einer chronischen Schwefelwasserstoffvergiftung, di auch durch den Nachweis von H_2S im Blute erhärtet werden konnte

Daß der Schwefel auch in anderer Form als in der des Schwefelwasserstoffs im Organismus eine Rolle spielt, braucht an dieser Stell nicht ausgeführt zu werden: es sei nur an das Schwefelsystem vo *Hopkins* (Glutathion) erinnert. Neuerdings hat der wohl sichergestellt Gehalt des Insulins an Schwefel Veranlassung gegeben, die Wirkung de Schwefels auf den Kohlehydratabbau zu prüfen. Die in dieser Richtun angeführten Versuche sind nicht einsinnig. *Bürgi*[3] hat auf Grund vo Versuchen, welche sein Mitarbeiter *Gordonoff* ausgeführt hat, geschlossen, daß der Schwefel — es handelt sich um Versuche die mit der Schwefeltherme des Bades Schinznach angestellt worden sind — de Grundumsatz herabdrückt und hat anschließend daran auch den Kohlehydratstoffwechsel geprüft. Bei den mit Schwefel behandelten Tieren Kaninchen und Ratten, fand sich eine deutliche Zunahme des Glykogens Anzunehmen wäre demnach, daß auch der Blutzucker sinken müßte Nun haben *Campanacci* und *Balducci*[4] sowohl bei Normalen wi auch bei Diabetikern eine gewisse Verminderung des Blutzuckers be parenteraler Einverleibung von kolloidalem Schwefel festgestellt. Demgegenüber stehen Untersuchungen von *Froncin* und *Sandor*[5], die be normalen Individuen den Blutzucker in der Regel unbeeinflußt fanden dagegen eine Abnahme nur bei Vagotonischen. Bei Sympathicotonikern wurde gelegentlich sogar ein Ansteigen der Blutzuckerwerte festgestellt

Die hier zu schildernden Versuche sollten einerseits zur Entscheidun der Wirkung der Schwefelverabreichung auf den Blutzucker beitragen andererseits prüfen, inwiefern Applikation von Schwefel eine Wirkun auf die Blutfermente, und zwar die Katalase, die Lipase und die Diastas ausübt. Sämtliche Untersuchungen sind an Kaninchen angestellt, un

[1] Klin. Wochenschr. 1922, S. 1920.
[2] Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **111**, 126. 1926.
[3] Dtsch. med. Wochenschr. 1927, S. 222.
[4] Klin. Wochenschr. 1926, S. 2166.
[5] Bull. de la soc. de chim. biol. **95**, 697. 1926.

war wurde der Schwefel in verschiedener Weise zugeführt. Die größte ;ahl der Versuche erfolgte durch Einreiben von 10proz. Schwefelsalbe ı die vorher rasierte Haut; es wurden 2 g auf eine ungefähr 30 qcm große Stelle möglichst gut verrieben. In einer zweiten Reihe von Versuchen vurde 0,25 g Schwefel in Form einer 5proz. Emulsion durch die chlundsonde eingeführt. In anderen Versuchen endlich wurde der chwefel injiziert, und zwar wurde für diese Zwecke eine Aufschwemıung von Sulfur depuratum in solcher Menge angewendet, daß die ingebrachte Schwefelmenge 0,025 g betrug; in anderen Fällen wurde ccm kolloidaler Schwefel (Sufrogel Heyden) mit einem Schwefelgehalt on ungefähr 0,003 g eingespritzt.

Es sei bemerkt, daß die angewandten Schwefelmengen nicht geıau nach dem Körpergewicht abgemessen waren, sondern daß bei Kaninchen verschiedener Gewichte die zugeführten Schwefelmengen im llgemeinen die gleichen blieben. Auf diese Weise ergibt sich, da die Resultate durchaus eindeutig sind, daß die Dosierung eine wesentliche Rolle nicht zu spielen scheint.

Was die Methodik für die Bestimmung betrifft, so wurde für Blutzucker das Verfahren von *Hagedorn-Jensen* verwandt — im hiesigen Laboratorium wird iese Methode abwechselnd mit der *Bang*schen Methode benutzt, da ja beide Verfahren gleich zuverlässig sind, und nach den äußeren Verhältnissen einmal die ine, das andere Mal die andere gewählt, — für die Bestimmung der Katalase iente die Titration des nicht zersetzten H_2O_2 mit Kaliumpermanganat, für die Bestimmung der Diastase die *Wohlgemuth*sche Methode, für die Bestimmung der ipase das stalagmometrische Verfahren.

Zunächst die Blutzuckerversuche.

Junges Kaninchen I, 1650 g schwer. Blutzucker vor Behandlung 0,105%. ,0 g 10proz. Schwefelsalbe eingerieben.

Blutzucker nach 30 Minuten 0,117%, 90 Minuten später 0,102%, 1 Tag später ,110%, 3 Tage später 0,111%.

Altes Kaninchen VIII, 3000 g schwer.

Blutzucker 3 Tage vor Behandlung 0,113%, kurz vor Behandlung 0,117%. g Schwefelsalbe eingerieben.

30 Minuten später 0,136%, 90 Minuten später 0,119%, 1 Tag später 0,116%.

Dasselbe Tier. 3 Tage später 0,120%.

Wieder mit 2 g Schwefelsalbe eingerieben.

30 Minuten später 0,135%, 90 Minuten später 0,127%, 1 Tag später 0,114%, 3 Tage später 0,117%.

Kaninchen II, alt, 3150 g schwer.

Vor Einreibung Blutzucker am 20. V. 0,112%, am 23. V. 0,115%.

Eingerieben 2 g Schwefelsalbe, am 25. V. und am 30. V.

Blutzucker am 1. VI. 0,113%, am 10. VI. 0,09%; wieder mit 2 g Salbe einrieben.

Blutzucker nach 30 Minuten 0,102%, nach 90 Minuten 0,099%, 1 Tag später 097%, 3 Tage später 0,119%.

Kaninchen A IX, jung, 1900 g schwer. Blutzucker an verschiedenen Tagen r der Behandlung 0,099%, 0,095%, kurz vor Behandlung 0,093% Blutzucker.

Eingerieben 1 g 10proz. Schwefelsalbe.

30 Minuten später 0,111%, 90 Minuten später 0,116%, 2 Tage später 0,096%. Vor der zweiten Einreibung am darauffolgenden Tage 0,096%.

Eingerieben 1 g 10proz. Schwefelsalbe.

30 Minuten später 0,115%, 90 Minuten später 0,107%, 1 Tag später 0,099%, 3 Tage später 0,111%.

Nach diesen Versuchen ist also von einer Herabsetzung des Blutzuckers nach Einreibung von Schwefelsalbe keine Rede; es tritt im Gegenteil regelmäßig nach der Behandlung eine Zunahme des Blutzuckers auf, die aber auch in mehr oder weniger langer Zeit wieder abklingt.

Bei der oralen Einführung ergaben sich folgende Zahlen:

Kaninchen A III, 2800 g schwer, vor Behandlung 0,122% und 0,128% Blutzucker. Mit der Schlundsonde eingeführt 5 ccm einer 5proz. Schwefelemulsion = 0,25 g S.

1 Stunde später 0,125%, 2 Stunden später 0,127%, 1 Tag später 0,141%.

Nochmals 5 ccm der gleichen Emulsion eingegossen: 1 Tag später 0,141%, 2 Tage später 0,129%, 3 Tage später ohne weitere Behandlung 0,127%.

Nochmalige Eingießung der gleichen Menge. 1 Stunde später 0,122%, 2 Stunden später 0,127%.

Kaninchen A XI, 1950 g schwer. Blutzuckerwerte: Unbehandelt an verschiedenen Tagen 0,141%, 0,139%. 2 ccm Schwefelemulsion eingeführt.

1 Stunde später 0,161%, 2 Stunden später 0,168%, am nächsten Tage 0,163%. Kaninchen A XVIII, 2250 g schwer. Am Tage vor Behandlung 0,132%, kurz vor Behandlung 0,139% Blutzucker. 2 ccm 5proz. Schwefelemulsion durch Schlundsonde eingeführt.

1 Stunde später 0,148%, 2 Stunden später 0,146%, am nächsten Tage 0,145%.

Nach nochmaliger Schwefelgabe. 2 Tage später 0,136%, nach nochmaliger Gabe 3 Tage später 0,141%.

Also auch die Versuche mit oraler Einverleibung von Schwefel an Kaninchen ergaben in keinem Falle eine Abnahme des Blutzuckers.

Für die parenterale Injektion des Schwefels wurde teils eine Aufschwemmung von Sulfur depuratum, teils das Präparat Sufrogel der Fabrik Heyden, ein kolloidalesa Schwefelpräparat mit Eiweißschutz, gewählt.

Die subcutan injizierte Menge von Sulfur depuratum war 0,025 g, aufgeschwemmt in 2,5 ccm Wasser. Die Resultate waren die folgenden:

Kaninchen XXX, 2750 g schwer, vor der Injektion 0,095%, 1 Tag nach Injektion 0,111% Blutzucker.

3 Tage später 0,106% Blutzucker, am nächsten Tage, vor nochmaliger Injektion, 0,119°, 1 Stunde später 0,129%, 2 Stunden später 0,113%.

Kaninchen XL, 2350 g schwer, vor der Injektion 0,115%.

1 Stunde nach Injektion 0,124%, 2 Stunden später 0,113%.

Bei den Versuchen mit Sulfrogel wurde 1,0 ccm injiziert.

Kaninchen XV, 1850 g schwer, vor Injektion 0,111%.

1 Stunde später 0,115%, 2 Stunden später 0,081%, 2 Tage später 0,124%,; nochmals Injektion, 1 Tag später 0,125%; nochmals Injektion, 3 Tage später 0,129%.

Kaninchen XXVIII, 1650 g schwer, vor Injektion 0,101%.
1 Stunde später 0,099%, 2 Stunden später 0,104%, 2 Tage später 0,117%; ochmalige Injektion, 1 Tag später 0,119%; nochmalige Injektion, 3 Tage später ,127%.

Es ist also auch bei der parenteralen Einverleibung nur in einem Falle Kaninchen XV) eine Senkung des Blutzuckers beobachtet, die natürlich uch zufällig sein kann. Sonst ist nirgend seine Senkung, vielfach dagegen ine Erhöhung zu konstatieren, während öfters die Werte sich gar nicht esentlich verändern. Bei den 3 gewählten Arten der Schwefelzufuhr ar also mit der genannten Ausnahme niemals eine Abnahme des Blutuckers im Gegensatz zu den anderweitigen Aussagen in der Literatur estzustellen.

Die weiteren Versuche, die gleichzeitig an denselben Tieren angestellt urden, beschäftigten sich, wie schon angegeben, mit der Einwirkung er Schwefelapplikation auf die Katalase, die Diastase und die Lipase.

Hier ist zunächst festzustellen, daß eine irgendwelche Wirkung der chwefelanwendung auf die Diastase in keinem Falle beobachtet wurde; ie Werte waren fast absolut gleich vor und nach der Behandlung. Es rübrigt sich aus diesem Grunde, hierfür Protokolle zu geben.

Etwas anders war es mit der Katalase, obgleich auch hier von einer Regelmäßigkeit der Befunde nicht gesprochen werden kann. Die auf ie Feststellung der Katalasewirkung des Blutes gerichteten Unteruchungen wurden in der Hoffnung angestellt, die außerordentlich nklaren Verhältnisse gerade bei der Katalase etwas aufzuklären. Diese Hoffnung ging nur sehr beschränkt in Erfüllung, indem zunächst einnal der katalatische Wert des Blutes bei den verschiedenen Tieren durchus ungleichmäßig war und der bei den unbehandelten Kaninchen nach ler schon früher im Institut angewendeten Methode[1] erheblich schwankte: $\cdot 10^{-4}$ variierte zwischen 64 und 155, ohne daß irgendwelche Gründe ich hierfür angeben ließen.

Bei Injektionen mit Sufrogel oder einer Suspension von Schwefel lieben die Katalasewerte im allgemeinen innerhalb der Fehlergrenzen nverändert; kleinen Abnahmen bei einem Tier nach der Injektion weren durch Zunahmen beim anderen Tier wieder ausgeglichen. Kaum nderes ist über die Veränderungen nach oraler Einverleibung von chwefel zu sagen. Deutlichere Einwirkungen wurden eigentlich nur bei Einreibungen mit Schwefelsalbe beobachtet. Auch hier waren die chwankungen nicht gleichmäßig; es mögen aber doch einige Protokolle ebracht werden, aus denen gewisse Veränderungen ersichtlich sind.

Diese Protokolle zeigen also im allgemeinen eine Abnahme, die schon n Anfang sichtbar ist und nach längerer Zeit gelegentlich noch zunimmt,

---

[1] *Pincussen* und *Seligsohn.* Biochem. Zeitschr. **168**, 457. 1926.

Versuch I.

Datum	Datum	k × 10⁴
20. V.	ohne	136
25. V.	ohne	140
25. V.	30 Min. nach Einreibg.	125
25. V.	90 Min. nach Einreibg.	112
27. V.	ohne	65
30. V.	ohne	83
30. V.	30 Min. nach Einreibg.	90
30. V.	90 Min. nach Einreibg.	145
1. VI.		149
10. VI.	unbehandelt	140
10. VI.	30 Min. nach Einreibg.	135
10. VI.	90 Min. nach Einreibg.	102
11. VI.		110
13. VI.		101

Versuch III.

Datum	Behandlung	k × 10⁴
3. VI.	unbehandelt	127
6. VI.	unbehandelt	139
6. VI.	30 Min. nach Einreibg.	121
6. VI.	90 Min. nach Einreibg.	119
7. VI.	,,	117
10. VI.	unbehandelt	120
10. VI.	30 Min. nach Einreibg.	103
10. VI.	90 Min. nach Einreibg.	112
11. VI.		88
13. VI.		85

in einem Falle jedoch eine Zunahme. Andere Versuche geben ungefähr das gleiche unregelmäßige Bild; es wird daher auf ihre genaue Wiedergabe verzichtet.

Erheblich klarer sind die Resultate, welche die Bestimmung der Esterspaltung des Blutes gegenüber Tributyrin mit der stalagmometrischen Methode gab. Angewandt stets 0,05 ccm Serum, als Substrat 50 ccm gesättigte Tributyrinlösung. Pufferung durch Phosphatpuffer bei p_H 7,5. Die nachfolgenden Tabellen auf S. 375 u. 376 geben an, welche Menge des Tributyrins in 30 und 60 Minuten durch die Esterase des Serums (0,05 ccm) gespalten waren.

Die Resultate zeigen eindeutig, daß jegliche Einverleibung von Schwefel zu einer Verminderung der Esterase des Blutserums führt, die stets sehr deutlich, wenn auch im Ausmaß bei den verschiedenen Versuchen nicht ganz gleichmäßig ist. Die schwächste Wirkung erzielt die orale Einverleibung des Schwefels, die stärkste die Injektionsbehandlung, gelegentlich auch die Einreibung mit Schwefelsalbe.

Einleitend wurde die Theorie erwähnt, welche die Schwefelwirkung im wesentlichen auf die Bildung von Schwefelwasserstoff zurückführt. Während für die anderen Verhältnisse eine derartige Verbindung nicht sichergestellt ist, scheint sie für die Wirkung auf die Lipase zuzutreffen. Versuche über die Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf die Esterase im Reagensglas ergaben eine deutliche Schädigung durch Schwefelwasserstoff, und zwar schon bei schwachen Konzentrationen. Für die Versuche wurde je 0,05 ccm Kaninchenserum mit 2 ccm m/3 Phosphat gemischt, zu der Mischung 1 ccm gesättigtes bzw. 10fach und 100fach verdünntes Schwefelwasserstoff-Wasser gefügt, 20 Minuten stehen gelassen und darauf 50 ccm gesättigte Tributyrinlösung, wie auch i

A. Einreibung von Schwefelsalbe.

Versuch I.

Datum	Behandlung	Gespalten nach 30 Min. %	Gespalten nach 60 Min. %
23. V.	unbehandelt	38,5	91
20. V.	unbehandelt	44,5	91
27. V.	2 Tg. n. Einreibg.	23	63,5
1. VI.	2 Tg. n. 2. Einreib.	23	38,5
11. VI.	1 Tg. n. 3. Einreib.	32,5	54
14. VI.	3 Tg. n. 3. Einreib.	38	67

Versuch II.

Datum	Behandlung	Gespalten nach 30 Min. %	Gespalten nach 60 Min. %
27. V.	unbehandelt	44,5	89
1. VI.	2 Tg. n. Einreibg.	26,5	49
11. VI.	1 Tg. n. 2. Einreibg.	20	40
13. VI.	3 Tg. n. 2. Einreibg.	33	58

Versuch III.

Datum	Behandlung	Gespalten nach 30 Min. %	Gespalten nach 60 Min. %
3. VI.	unbehandelt	40	71
7. VI.	1 Tg. n. Einreibg.	18	38
11. VI.	1 Tg. n. 2. Einreibg.	11	24,5
13. VI.	3 Tg. n. 2. Einreibg.	18	22

Versuch IV.

Datum	Behandlung	Gespalten nach 30 Min. %	Gespalten nach 60 Min. %
3. VI.	unbehandelt	42	80
6. VI.	unbehandelt	47	93
9. VI.	2 Tg. n. Einreibg.	6,5	18
11. VI.	1 Tg. n. 2. Einreib.	4,5	13
13. VI.	3 Tg. n. 2. Einreib.	6,5	20

B. Einführung von Schwefelemulsion per os.

Versuch V.

Datum	Behandlung	Gespalten nach 30 Min. %	Gespalten nach 60 Min. %
16. VI.	unbehandelt	87	100
18. VI.	1 Tag nach Gabe	40	76
19. VI.	2 Tage nach Gabe	49	98
23. VI.	3 Tage nach 2. Gabe	29	58

Versuch VI.

Datum	Behandlung	Gespalten nach 30 Min. %	Gespalten nach 60 Min. %
16. VI.	unbehandelt	49	93
18. VI.	1 Tag nach Gabe	26,5	49
20. VI.	2 Tage nach 2. Gabe	38	80
23. VI.	3 Tage nach 3. Gabe	29	49

Versuch VII.

Datum	Behandlung	Gespalten nach 30 Min. %	Gespalten nach 60 Min. %
17. VI.	unbehandelt	78	100
18. VI.	1 Tag nach Gabe	36	82
20. VI.	2 Tage nach 2. Gabe	31	53
23. VI.	3 Tage nach 3. Gabe	13,5	31

C. Injektion von Schwefel.

Versuch *VIII.*

Datum	Behandlung	Gespalten nach 30 Min. %	Gespalten nach 60 Min. %
23. VI.	unbehandelt	33	79
29. VI.	2 Tg. nach Sufrogel	27	43
30. VI.	1 Tg. n. 2. Injektion	30	40
4. VII	3 Tg. n. 3. Injektion	10	36,5
	Versuch IX.		
27. VI.	unbehandelt	33	64
29. VI.	2 Tg. nach Sufrogel	32	53
30. VI.	1 Tg. n. 2. Injektion	20	40
4. VII.	3 Tg. n. 3. Injektion	16	37
	Versuch X.		
30. VI.	unbehandelt	37	69
1. VII.	1 Tg. nach Injektion von Sulfur depuratum	10	33,5
4. VII.	3 Tg. n. 2. Injektion	10	27
	Versuch XI.		
30. VI.	unbehandelt	33	73
1. VII.	1 Tg. nach Injektion von Sulfur depuratum	16,8	27
5. VII.	3 Tg. n. 2. Injektion	6,6	27

andern Versuchen, zugefügt. Die Kontrolle wurde in gleicher Weise, ohne H_2S, angesetzt. Die Resultate waren die folgenden.

	Gespalten nach 30 Min. %	Gespalten nach 60 Min. %
0,05 ccm Serum + Phosphat (Kontrolle)	32,5	85
0,05 ccm Serum + 2,0 ccm Phosphat + 1 ccm H_2S-Wasser	20	50
0,05 ccm + 2 ccm Phosphat + 1 ccm 10fachverdünnt. H_2S-Wasser	17,5	42,5
0,05 ccm Serum + 2 ccm Phosphat + 1 ccm 100fach verdünntes H_2S-Wasser	17,5	45

Ein zweiter Versuch zeigt eine noch stärkere Hemmung. Anderes Kaninchenserum 0,05 ccm + 2 ccm Phosphat.

0,05 ccm Serum + 2 ccm Phosphat	45	92
0,05 ccm Serum + 2 ccm Phosphat, H_2S eingeleitet, 10 Minuten gestanden	0	2

Wenn selbstverständlich auch im Organismus solche Verhältnisse nicht vorkommen, so ist doch recht wahrscheinlich, daß der Mechanismus der gleiche ist. Auf die theoretischen Folgerungen aus diesem Verhalten wird an anderer Stelle eingegangen werden.

Aus den hier angeführten Versuchen ergibt sich also, daß eine Blutzuckerwirkung, wenigstens bei der zugrunde gelegten Versuchsanordnung im Sinne einer Herabsetzung nicht besteht. Von den untersuchten Fermenten zeigte die Diastase keinen Ausschlag, die Katalase wechselnde und wenig durchsichtige Verhältnisse, während die Lipase des Blutes in erheblicher Weise durch den Schwefel beeinflußt wird.

Es möge anhangsweise mitgeteilt werden, daß Versuche über das Verhalten des Fettes und des Cholesterins im Blute unter Schwefeleinverleibung je nach der Verabfolgung verschiedene Ergebnisse zeitigten. Die Schwefeleinführung per os, ebenso die Einreibung von Schwefelsalbe und die Injektion von Sulfur depuratum scheinen regelmäßig einen Abfall sowohl des Gesamtfettes wie meist auch des Cholesterins im Gefolge zu haben; die Injektion von Sufrogel führt dagegen nicht zu einer Abnahme, in der Regel sogar zu einer Vermehrung des Gesamtfettes wie auch des Cholesterins.

Diese Befunde sollen in weiteren Versuchen nachgeprüft und erhärtet werden. Daß gerade die Sufrogelinjektion, die auch bezüglich der Fermente qualitativ oder quantitativ von den sonstigen Befunden nach Schwefeleinverleibung abweicht, auch hier zu anderen Ergebnissen führt, dürfte daraus zu erklären sein, daß die in diesem Präparat enthaltene Eiweißkomponente die Wirkung des Schwefels verdeckt oder sogar in das Gegenteil verändert.

(Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Anthropologie. Berlin-Dahlem.
Direktor: Prof. *Eugen Fischer*.)

Hochwuchs und Breitenentwicklung.

Von
Priv.-Doz. Dr. **Max Berliner.**

Mit 3 Textabbildungen.

In seinem Buche „Allgemeine und spezielle Pathologie der Person, Klinische Syzygiologie" betont *F. Kraus* die Wichtigkeit der funktionellen Betrachtungsweise in der Medizin. Er stellt als eines der Hauptziele der medizinischen Wissenschaft und Kunst hin, die Disharmonien im Lebenszyklus des Individuums zu verbessern, wenn unsere intellektuelle Aktivität sich nicht dabei beruhigt, über die Menschen ergehen zu lassen, was die Natur verhängt. „Krankheit, Leiden und Schmerzen überhaupt, Rudimentärbleiben von Körperteilen, allgemeines Kümmern statt voller, kräftiger Ausprägung der Charaktere und gleichmäßigen Fortschreitens, krankhaftes Alter, vorzeitiger Tod, dies alles lenkt zwingend die ärztliche Aufmerksamkeit auf die klinisch bisher zu wenig berücksichtigte somatische und psychische Entwicklung, resp. auf die einschlägigen Beziehungen der Konstituenten der Organisation untereinander, sowie zu den entsprechenden Reizkonstellationen des äußeren und inneren Medium." Jedoch begnügt sich *Kraus* nicht damit, das einzelne Individuum während seines Lebens unter den verschiedensten Bedingungen zu betrachten, sondern er greift auch auf die genotypische Konstitution zurück und sagt: „Der Entwicklung liegt eine arteigene, systematische Kombination von Entwicklungs*ansätzen* (genotypisches System) zugrunde, welche Kombination, ursprünglich in Einheitlichem, mehr Homogenem manifestiert, sich nachher zu Verschiedenem ‚entfaltet'. Der Epigenese bleibt ein reiches Feld. Es entsteht aber bei aller Itio in partes keine Feder ohne einen Vogel. Das Divergieren der Entwicklungsarbeit in Differentiation und Integration, welche beide sich in der Organisation während der Individualität fast das Gleichgewicht halten, beruht auf einer Dämpfung der anderweitigen Entwicklungsansätze in den Organen mit spezifischer Energie durch die ‚Induktion im organischen System'. Es bleibt aber bei dieser von der Eigenart vollendeten Umbildung im originär einförmigen und funktionell homogenen Ganzen zum mannigfaltig Komplexeren ein Rest sämtlicher Ansätze für jegliches Geschehen

des Stoff-, Energie-, Formwechsels für das Lebensgeschehen überhaupt. Die zentralste Leistung dieses Restes des originären Ganzen ist die Adoption aller eigenen früheren (physiologischen) Zustände, die Induktion (Beeinflussung) der Teile im organischen System und die fortgesetzte Entwicklungsarbeit, verbunden mit der Aufrechterhaltung eines dynamischen Gleichgewichtes in den eben genannten drei vitalen Grundvorgängen. Statische Gleichgewichte gibt es im Organismus auch (z. B. ein Wachstumsgleichgewicht), aber diese sind nicht weiter arbeitsfähig. Solange es existiert, setzt das organische System in jedem Augenblick seine inneren Bedingungen mit den Kräften des Mediums ins Gleichgewicht. Wird dieses Gleichgewicht gestört, so bemüht sich der Organismus durch Kompensationen (Balancement organique) einen Ausgleich zu schaffen, einen vielleicht neuen Gleichgewichtszustand herzustellen, der im Rahmen der genotypischen Konstitution liegt. Die persönliche Beschaffenheit des Individuums ist also überhaupt doppelt bestimmt. Wir finden augenscheinlich phänotypische Differenzen, wo keine genotypische Differenz vorhanden ist und desgleichen trotz genotypischer Differenzen Gleichheit der Phänotypen.“

Unter den verschiedenen Arbeitsgebieten wandte *Kraus* besonderes Interesse dem Kapitel in der Konstitutionsforschung zu, das wir ganz allgemein als das Problem des Hochwuchses bezeichnen können. Wir verdanken ihm den Begriff des *kümmernden Hochwuchses*, der einen besonderen Konstitutionstyp darstellt, und der von *Kraus* mit hervorragender Gründlichkeit studiert worden ist. Als militärärztlicher Sachverständiger auf dem Gebiete des Ersatzwesens und der militärischen Versorgung während des Weltkrieges hat er die Besonderheiten des *kümmernden* Hochwuchses in seiner Arbeit: „Körpermaß und Körperproportion im Zusammenhang mit Entwicklung, Wachstum und Funktion als Gegenstand der Konstitutionslehre“ eingehend geschildert. Bei der Bedeutung, die in unserer Population der Hochwuchs hat, möchte ich hier einige Ausführungen anschließen. Unsere Bevölkerung setzt sich aus zwei an Häufigkeit hervorragenden, genotypisch bedingten Typen zusammen, deren Vererbungsweise als dominant aufgefaßt werden muß, nämlich dem schlankeren Hochwuchs und dem gedrungenen Mittel- bis Kleinwuchs. Die verschiedensten vorhandenen Häufigkeitsstatistiken zeigen durch ihre Zweigipflichkeit der Kurve für die Körpergröße der erwachsenen Menschen unserer Bevölkerung, daß trotz der fortgesetzten Mischung der Hochwüchsigen und der gedrungenen Kleineren kein Ausgleich im Sinne einer Mittelform zustande gekommen ist.

Abgesehen von diesem genotypisch bedingten Hochwuchs müssen wir uns auch mit dem *erworbenen* Hochwuchs beschäftigen, der in der Konstitutionspathologie eine besondere Rolle durch seine verminderte Leistungsfähigkeit gegenüber dem vollkräftigen hochgewachsenen

Individuum spielen kann. Der erworbene Hochwuchs wird unter den verschiedensten exogenen Bedingungen beobachtet, z. B. beim Übergang einer Familie vom flachen Land in die Stadt; ferner unter dem Einfluß von endokrinen Störungen, unter denen der Eunuchoidismus, hypophysäre Störungen (Hochwuchs mit Akromelagie) thyreotoxische Einflüsse (Typus Holmgren) und schließlich der Status thymico-lymphaticus eine Rolle spielen können. Die Frage, ob Abkömmlinge aus tuberkulösen Familien eine besondere spezifische Neigung zum Hochwuchs haben, ist vorläufig noch nicht geklärt.

Dasjenige, was den Kliniker an Individuen mit Hochwuchs interessiert, ist die Beurteilung seiner funktionellen Leistungsfähigkeit, und zwar auf körperlichem sowohl wie auf geistigem Gebiete. Will man eine Prognostik der Hochwüchsigen aufstellen, so ist vor allem erforderlich eine genaueste Untersuchung sowohl mit den Methoden der Anthropometrie als auch der klinischen Untersuchungen, insbesondere der Röntgentechnik. Auf diesem Wege dürfte es fast stets gelingen, die Klassifizierung des betreffenden Individuums in eine der beiden Hauptgruppen vorzunehmen, nämlich die Gruppe des wohlproportionierten Hochwuchses mit, bzw. ohne, für den Hochwuchs charakteristischen Besonderheiten, vor allem am Zirkulations- und Skelettsystem und in die andere Gruppe, die den Charakter des kümmernden Hochwuchses zeigt. Die anthropometrischen Untersuchungen auf dem Gebiete des Hochwuchses sind noch an Zahl gering. Die Anthropometrie hat nämlich trotz ihrer großen Bedeutung bisher noch nicht genügend Aufnahme in den Rahmen der gesamten klinischen Untersuchungen gefunden. Dies hat seine Ursache zum Teil darin, daß die aus der Anthropologie übernommene Methodik nicht ohne weiteres für klinische Zwecke zu verwenden war und nicht genügend prägnante Typenunterschiede brachte, soweit es dicht um die Norm gelagertes Untersuchungsmaterial betraf. Zum Teil liegt die Ursache darin, daß aus einer gewissen Unkenntnis der noch so jungen klinischen Hilfwissenschaft scheinbar prägnante Resultate in ihrer Bedeutung stark überschätzt wurden und zu Fehlschlüssen Anlaß gaben, auf die unvermeidlich eine Reaktion erfolgen mußte, die allerdings wieder weit über das Notwendige hinaus schlug. Ich erinnere in diesem Zusammenhange nur an die vielen Diskussionen, die die Einführung des *Rohrer*schen Index als Maß für die Zulassung zur Teilnahme an den Notspeisungen unserer Schulkinder hervorrief. Es hat viel Mühe gekostet, bis es Allgemeingut wurde, daß der *Rohrer*sche Index nur im Zusammenhang mit der Angabe der Körperlänge und dem Alter des Kindes verwertbar ist. Es wäre wünschenswert, aber es erscheint auch mir als eine der schwierigsten Aufgaben, denen ich viel Zeit und Kraft gewidmet habe, daß wir in die Lage kämen, ein menschliches Individuum, sei es auch zunächst nur nach dem Habitus,

durch eine einzige Kennzahl zu charakterisieren. Die Beziehungen, die zwischen Körpergröße und Gewicht bestehen, sind bisher am eingehendsten studiert und in Formeln gebracht worden. Ich erinnere nur, um die bekanntesten zu nennen, an den Strecken-Gewichts-Index, an den Index ponderalis *Livii*, an den *Rohrer*schen Index der Körperfülle, an die *Broca*sche Formel und schließlich an *Kaups* Körperproportionsgesetz. Aber alle diese Formeln und geistreichen Überlegungen haben bisher nicht befriedigen können, wenn sie auch als Arbeitsmittel in der Hand dessen, der sich der Lücken bewußt ist, wohl zu verwenden sind. Ich betone an dieser Stelle ausdrücklich, daß die Hauptschwierigkeit in der dreidimensionalen Größe des Körpergewichts im Verhältnis zur linearen Körperlänge liegt und in dem Umstand, auf den *Kaup* sehr eingehend hingewiesen hat, daß die Annahme einer geometrischen Ähnlichkeit der Individuen gleichen Alters und Geschlechtes, aber verschiedener Körperlänge unrichtig ist. *Kaup* hat auf Grund dieser Widerlegung ein Körperproportionsgesetz aufgestellt, welches unter anderem besagt, daß sich die *Umfänge* und *Breitenmaße* wie die *Quadratwurzel* aus den *einfachen Körperlängen* verhalten. Der Brustumfang eines Menschen, gemessen in Zentimetern, im Verhältnis zur Quadratwurzel aus der Körperlänge sollte z. B. berufen sein, die bisher gebräuchliche Berechnung des proportionellen Brustumfangs entsprechend der Formel $\frac{\text{Brustumfang cm} \times 100}{\text{Körperlänge}}$ abzulösen.

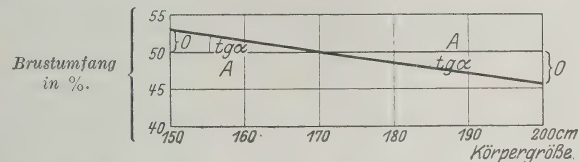


Abb. 1. Graphische Darstellung der Soll-Werte des prozentuellen Brustumfangs.

In dem Bestreben, die Frage des proportionierten und des kümmernden Hochwuchses, soweit die Unterscheidung bereits aus dem Habitus möglich ist, zu einer brauchbaren Klärung zu bringen, habe ich sowohl die Formel des proportionellen Brustumfanges die unter Anderen auch besonders von *Brugsch* angewandt wurde, als auch die *Kaup*sche Formel einer näheren Untersuchung unterzogen. Es hat sich dabei bei allen Formeln ergeben, daß die errechneten Werte dicht an der Norm eine ziemlich gute Übereinstimmung sowohl miteinander als auch mit den empirisch gefundenen ergaben, daß aber je weiter der Wert der Körpergröße vom Häufigkeitsmittel abwich, umso mehr die Entfernung des idealen Sollpunktes von der errechneten Kurve für den Brustumfang abwich. Es ging aus diesen beiden Kurven mit großer Deutlichkeit hervor, daß die Mittel- und Kleinwüchsigen einen größeren relativen Brustum-

fang aufweisen als die Hochwüchsigen. Mit anderen Worten, daß der Hochwuchs eine ausgesprochene Neigung zur Engbrüstigkeit habe. Die entsprechenden Zahlen lagen, je größer das Individuum war, um so niedriger als die als Norm bezeichneten Werte[1]. Die Unterscheidung des proportionierten und kümmernden Hochwuchses mit Hilfe dieser beiden Formeln war also nur bedingt möglich und nur dem mit diesen Werten vertrauten Fachmann wertvoll. Ich glaube, daß dadurch ihr Eingang in die praktische Medizin sehr erschwert wurde. Aus der beistehenden Skizze geht außerdem hervor, daß sich die Formeln lediglich in dem Neigungswinkel der Kurve unterscheiden, und die *Kaup*sche Forderung, daß eine solche Formel die geometrische Unähnlichkeit gleichaltriger Individuen gleichen Geschlechts aber verschiedener Körpergröße, berücksichtige, erscheint mir nicht erfüllt.

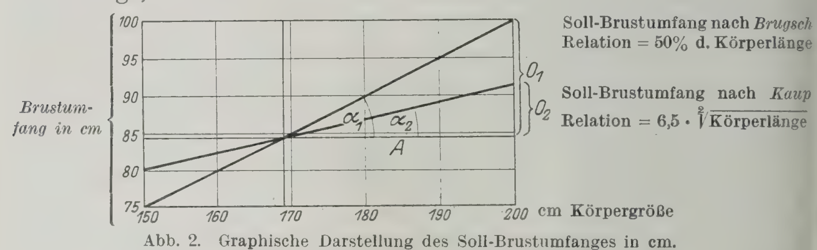


Abb. 2. Graphische Darstellung des Soll-Brustumfanges in cm.

Diese Unvollkommenheit, besonders der Formel für den proportionellen Brustumfang, glaube ich auf einem ziemlich einfachen Wege in folgender Weise zu korrigieren: ziehen wir in dem Koordinatensystem der beiliegenden Skizze durch den Schnittpunkt der mit den Namen *Brugsch* und *Kaup* bezeichneten Soll-Linien des Wertes für den Brustumfang eine Abscisse, so können wir in jedem beliebigen Punkte dieser Abscisse, die zugleich die Einteilung für die Körpergröße darstellt, eine Ordinate errichten, die die Linien *Brugsch* und *Kaup* an einem bestimmten Punkte schneiden muß. Da die Abscisse in diesem Koordinatensystem zugleich den Normwert für den relativen Brustumfang darstellt, so erhält man bei jedem beliebigen Zahlenwert der Brugsch- und Kaup-Linien nach Subtraktion (bzw. Addition) der zugehörigen Ordinate annähernd denselben Wert, wie für die Individuen von normalem Mittelwuchs. Weicht ein gefundener Wert aber ab von der Soll-Linie, so wird er nach der Subtraktion der Ordinate um ein Gleiches von der Abscisse abweichen. Der Wert der abzuziehenden Ordinate kann entweder aus dem System abgelesen werden oder er ist leicht zu errechnen aus der Formel

$$\operatorname{tg}\alpha_1 = \frac{0_1}{A}\,; \quad \operatorname{tg}\alpha_2 = \frac{0_2}{A}; \quad 0 = A \cdot \operatorname{tg}\alpha.$$

[1] Die Werte *Kaups* kommen den empyrisch gefundenen Werten — trotz meiner Bedenken gegen die Formel — recht nahe.

$\operatorname{tg} \alpha$ ist demnach eine Konstante, abhängig von der Körperlänge des Individuums und dem Modus der Berechnung des relativen Brustumfanges. Die Bedeutung der Einfügung dieser Korrektur in den bisherigen Berechnungsmodus liegt darin, daß eine Reduktion auf die Basis der Mittelwerte für den Brustumfang zustande kommt, so daß die Schwankungen des errechneten Wertes für den Brustumfang nicht mehr um einen von der Körpergröße des Individuums jeweils abhängigen, veränderlichen Sollpunkt liegen, sondern daß die so korrigierten Werte sämtlich in der Nähe eines einzigen Wertes liegen, repräsentiert durch die Abscisse entsprechend dem Normwert für die mittlere Körpergröße. Wahrscheinlich wird es auf diesem Wege auch möglich sein, bei der graphischen Darstellung der Körperproportionen eines Individuums das störende breite Überschneiden der Mittellinien und die zu großen Abweichungen von der Mittellinie bei den einzelnen Proportionen zu begrenzen und diese Skizzen dadurch übersichtlicher zu machen.

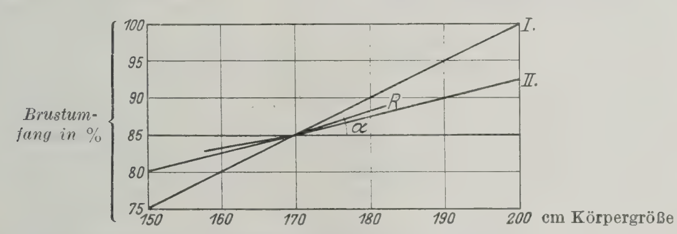


Abb. 3. Schematische Darstellung des Verlaufs der Werte für den Brustumfang in cm nach der Formel $\frac{\text{Körperlänge}}{2} + (170 - \text{Körperlänge}) \cdot \operatorname{tg} \alpha$.

Nunmehr habe ich diese Korrektur auf ihre praktische Verwertbarkeit hin geprüft und habe dabei gefunden, daß bei Anwendung einer solchen Korrektur es gar nicht mehr erforderlich ist, zuerst eine Berechnung des Brustumfangs relativ zur Körpergröße vorzunehmen, sondern daß es mit Hilfe dieser Korrektur möglich ist, bereits die absoluten Werte für den Brustumfang, ausgedrückt in Zentimetern, in gleicher Weise in ein Koordinatensystem zu bringen und durch eine ähnliche Korrektur, auch bei verschiedener Körpergröße, vergleichbar zu machen. Ich habe daher in einem Koordinatensystem ebenfalls auf der Abscisse die Einteilung der Individuen nach der Körpergröße vorgenommen und habe diese Abscisse zugleich als Mittelwert für den Brustumfang in Zentimetern angenommen, 85 cm Brustumfang bei 170 cm Körperlänge. Die Ordinateneinteilung gibt die Zahlenwerte für den Brustumfang in Zentimetern an. Die einzelnen Punkte der von links nach rechts oben verlaufenden Linie habe ich der einfacheren Berechnung halber zunächst nach der bisher meist üblichen Wertung des Brustumfanges bei mittlerer Atmung gleich der halben Körperlänge eingezeichnet (Linie I).

Tragen wir nun in dieses Koordinatensystem die empirisch gefundene
absoluten Zentimeterwerte für den Brustumfang ein, wie ich sie de
Einfachheit halber den Rautmannschen Normalzahlen entnehme, s
zeigt uns die Linie *R* eine recht erhebliche Abweichung von der Linie I
Die absoluten Werte liegen also erheblich näher an der Normallini
als die Sollwerte. Die mittleren Zahlenwerte *Rautmanns* für den Brust
umfang umfassen die Körpergrößen von 157,5 cm—181,5 cm un
die Mittelwerte für den Brustumfang von 83—89 cm. Die Ordinat
beträgt demnach 6 cm, die Abscisse 24 cm, also tg $\alpha = {}^1/_4 = 0{,}25$. Di
weitere Berechnung wird also anlehnend an die Berechnung des propor-
tionellen Brustumfangs nach der Formel:

$$\text{Soll-Brustumfang} = \frac{\text{Körperlänge}}{2} + (170 - \text{Körperlänge}) . \operatorname{tg}\alpha \text{ ausgeführ}$$

oder nach der einfacheren Formel: 85 cm + (Körperlänge — 170) · tg α
und durch die Linie II dargestellt.

Diese einfache Formel bringt zwangsläufig mit sich, daß die Korrektu
bei größeren bzw. kleineren als der als Norm angenommenen Körperläng
von 170 cm im Sinne der Addition oder Subtraktion vom festgestellte
individuellen Werte automatisch erfolgt. Die nach dieser Formel korri-
gierten Sollwerte kommen sehr nahe heran, sowohl an die *Rautmann*sche
Normwerte als auch an die *Kaup*schen Sollwerte. Zur Übersicht hab
ich die verschiedenen Werte tabellarisch nebeneinander gestellt:

A. Sollwert des Brustumfanges in cm, berechnet nach der Formel

Körperlänge in cm	I. $\frac{\text{cm} \cdot 100}{\text{Körperlänge}} = 50$ (*Brugsch*)	II. $\frac{\text{cm}}{\sqrt{\text{Körperlänge}}} = 6{,}5$ (*Kaup*)	III. 85 + (Körperlänge − 170) tg α (*Berliner*) tg α angenommen als = 0,25
150	75	79,6	80
160	80	82,1	82,5
170	85	84,7	85
180	90	87,1	87,5
190	95	89,5	90
200	100	91,9	92,5

B. Prozentueller Brustumfang, errechnet auf Grund der Sollwerte

II.	III.
53	53,2
51,2	51,5
49,8	50,0
48,4	48,6
47,1	47,4
46,0	46,2

C. Normalwerte nach Rautmann.

Körperlänge cm	Brustumfang cm
155,5—159,5	80—86
159,5—163,5	81—87
163,5—167,5	81—87
167,5—171,5	82—88
171,5—175,5	83—89
175,5—179,5	84—90
179,5—183,5	86—92

Die hohen Zahlenwerte der *Rautmann*schen Norm erklären sich au
dem einseitig ausgesuchten Material, das ihm als Mitglied der Flieger

ntersuchungskommission für seine Untersuchungen zur Verfügung tand. Dasselbe gilt auch für die zum Vergleich herangezogenen Zahlenverte, die an sporttreibenden Männern von *Bach* u. a. gewonnen worden sind. Weist doch *Bach* selbst darauf hin, daß die Unterschiede in len Proportionen seines Materials und der nicht körperlich Geübten so roß sind, daß sie rein funktionell nicht erklärt werden können, und daß r sogar eine genotypische Veranlagung des Sporttypus annehmen möchte. Bei der Betrachtung der Tabelle möchte ich besonders darauf hinweisen, aß die Reihen II und III bei weitestgehender Korrespondenz untereinnder in der Gruppe A progrediente Zunahme um mehr als 12 cm aufveisen, in der Gruppe B dieselben Werte aber eine progrediente Abnahme ım 7 % erkennen lassen. Durch die neue kleine Korrektur der Formel wird ermieden, daß innerhalb der Norm liegende Werte zu einer unrichtigen Beurteilung im Sinne der Engbrüstigkeit oder Weitbrüstigkeit kommen. Einer solchen falschen Beurteilung unterlagen bisher leicht besonders lie Hochwüchsigen, wie sich aus der Gruppe B der obigen Tabelle leicht rkennen läßt. Es ergibt sich daraus, daß die bisher angenommene rozentuale Häufigkeit der Engbrüstigkeit in unserer Bevölkerung einer Nachprüfung bedarf, besonders wenn mit diesem Begriff irgendein Werturteil in der Vorstellung verknüpft wird. Der gleiche Grund trifft für die Beurteilung des Habitus des einzelnen Individuums in der Klinik und uf dem Sportplatz zu. Vielleicht wird es auch möglich sein, mit Hilfe lieses Systems die Wachstumbesonderheiten oder -ähnlichkeiten entfernterer menschlicher Rassen zu beurteilen.

Die obigen Ausführungen sind das Ergebnis empirischer Beobachungen, die vielleicht noch geringer rechnerischer Korrekturen bedürfen. Diese werden aber nur auf Grund eines größeren Zahlenmaterials von Normbefunden möglich sein, als sie mir bisher zur Verfügung standen. Meist handelt es sich bei den in der Literatur vorliegenden Zahlenverten um mehr oder minder einseitig ausgesuchtes Material z. B. Rekrutenaushebungen, Studenten, Turner usw. Abgesehen von den rechierischen Verbesserungen, die vielleicht möglich sind, halte ich es für die ıächste Aufgabe, auch für die anderen linearen Maße des menschlichen Körpers, soweit sie klinisches Interesse haben, die ähnlichen Systeme ufzustellen. Ob es schließlich bei der Kombination von Körpergewicht nd Körperlänge überhaupt möglich sein wird, eine ähnliche Form oder ndere einfache Formel zu finden, kann ich noch nicht entscheiden. mmerhin glaube ich, daß dieser Beitrag eine gewisse Bedeutung für die Gesetzmäßigkeiten des Körperbaus hat, wenn es auch bloß gewissernaßen „eine Uhr darstellt, die *nach* dem Kosmos geht", wie *Kraus* bei nderer Gelegenheit einmal sagte. Wenn der Klärung des Problems noch nige Lücken anhaften, so bedarf eben auch diese Uhr, wie beim Kosmos s das Schaltjahr ist, noch der Korrektur der verbliebenen Fehler.

(Aus dem Institut für Krebsforschung der Charité, Berlin.
Direktor: Geh. Rat Prof. *F. Blumenthal.*)

Studien zur Immunitätslehre.

Von
Dr. Ernst Fränkel,
Priv.-Doz. für innere Medizin.

Inhalt.

A. Untersuchung der Substrate.

Nach *Kraus* „entspricht der Zusammenhang der Vorgänge im Ind viduum einem zu analysierenden Komplex. Auch physikalische Pro zesse haben ihre Umgebung, ohne die sie nicht stattfinden könnten. W dort, muß man auch für den Organismus von der Umgebung abstrahiere um die Untersuchung zu *beginnen*". Aus diesem Gesichtspunkt habe ic aus einer Reihe von eigenen Untersuchungen, über die bei den *Immunität vorgängen vorliegenden Körper und Prozesse* eine zusammenfassende Da stellung versucht, die sich zunächst mit den Stoffen beschäftigt, die dara beteiligt sind, ihre Natur, ihre Wirkungsweise und ihre Herkunft betrac tet, und sich dann mit den Vorgängen selbst beschäftigt, die wir b Herabsetzung des normalen Gleichgewichtszustandes als Überempfin lichkeit, bei Verstärkung desselben als Immunität bezeichnen.

I. Untersuchungen über Antigenwirkung.

Die strukturchemischen Auffassungen von *Paul Ehrlich* stellen d Immunitätsvorgänge als Sonderfall des Stoffwechsels dar. Durch de Reiz des fremden Stoffes, des *Antigens*, kommt es in den Zellen der O gane und des Blutes zur Bildung von verwandten chemischen Gruppe die eine Affinität zum Antigen haben, im Übermaß gebildet, und

die Säfte abgestoßen werden, so daß sie dort als freigewordene Seitenketten das „Antigen" binden und unwirksam machen. Nach *R. Pfeiffers* Untersuchungen über die Bakteriolysine und die Endotoxine handelt es sich dabei um verdauende, auflösende Stoffe. Die Antigene werden als Eiweiß oder eiweißähnliche Stoffe aufgefaßt. Erst die Forschungen von *Landsteiner*, *Sachs*, *Much*, *Deycke* u. a. zeigten, daß die antigene Eigenschaft auch Lipoiden unter bestimmten Bedingungen zukommen kann.

Insbesondere wies *Landsteiner* nach, daß Lipoide durch Koppelung mit Eiweißkörpern zu Antigenen gemacht werden können (Haptene). Er zeigte fernerhin, daß durch chemische Eingriffe am Eiweiß die antigene Eigenschaft auf die chemische Gruppe übertragen wurde, so daß nicht mehr artspezifische, sondern chemospezifische Jod-Nitro-Methyl-Azo-Eiweißantikörper erzeugt wurden.

Ich habe nun in gemeinsamen Untersuchungen mit *Tamari*[1, 2] Versuche darüber angestellt, ob es auch gelingt, durch bloße *physikalische* Eingriffe *Lipoide*, die *an sich keine antigene Wirkung haben*, *zu Antigenen zu machen*. Im ersten Teil unserer Untersuchungen konnten wir zeigen, daß Lecithin-Cholesterinemulsionen, die an sich kaum imstande waren, komplementbindende Antikörper zu erzeugen, durch Herabsetzung ihrer relativ hohen elektronegativen Ladung bis nahe an den isoelektrischen Punkt mittels Zusatz von $CaCl_2$ zu Antigenen wurden, mit denen man bei intravenöser Injektion beim Kaninchen komplementbindende Antikörper erzeugen konnte. Der Zusatz von irgendwelchem Eiweiß, Serum, Bakterien u. a. war dafür nicht erforderlich.

Wir haben dann weiterhin die Frage untersucht, ob nicht die Eiweißkörper, die als Haptene wirken, auch dadurch auf das Lipoid einwirken, daß sie die elektronegativen Lipoidteilchen umhüllen und entladen. Wir wählten zu dieser Untersuchung das Schweineserum, das nach *Sachs* eine besonders gute Wirkung als „Schlepperantigen" besitzt. In der Tat konnten wir nachweisen, daß das Schlepperantigen unwirksam wurde, wenn wir die Ladung durch Zusatz von OH-Ionen ubiquitärer Herkunft elektronegativ machten. Umgekehrt erhielten wir eine verstärkte Wirkung des Schlepperantigens, wenn wir durch Zusatz von H-Ionen die Ladung elektropositiver machten. Mit diesen Versuchen glauben wir für die Lipoide und für die Schlepperantigenwirkung der Eiweißkörper gezeigt zu haben, daß dem physikalisch-chemischen Verhalten, besonders aber der elektrischen Ladung eine besondere Bedeutung für die Wirksamkeit als Antigen im Tierkörper zukommt. Neuere im Gange befindliche Versuche scheinen dies nicht für den Spezialfall der Lipoidantikörper zu bestätigen. Vielmehr hat es den Anschein, als ob auch bei der *Erzeugung anderer Antikörper* das Lipoid im Antigen eine wichtige Rolle spielt (*Gaethgens*[42] bei den Präcipitinen, *eigene* Versuche bei Amboceptoren, noch nicht veröffentlichte Versuche mit *Tamari* und *Simke*).

Bei allen unseren Versuchen zeigte es sich, daß als *Reagens* bei[illegible] *Komplementbindungsversuch* selbst nur eine Lipoidemulsion brauchba[illegible] war, die, durch intensives Verreiben in wässriger Lösung hergestellt, in[illegible] folge ihrer größeren Korngröße eine geringere elektrische Ladung au[illegible] wies.

II. Analyse der Extraktlipoide und ihrer Beziehungen zum Gerinnungsferment (Zytozym).

Eine Analyse für den Komplementbindungsversuch nach *Wasserman[illegible]* benutzten Alkohol-*Extrakte* und die Prüfung ihrer *verschiedenen Lipoid[illegible] fraktionen* hatte mich gemeinsam mit *W. Klein*[4] zu dem Ergebnis geführt[illegible] daß ein ganz bestimmtes Mischungsverhältnis der verschiedenen Lipoid[illegible] optimal für die Verwendung als ,,Antigen" bei der *Wassermann*sche[illegible] Reaktion sei[9]. Unsere Versuche standen in Einklang mit den qualitative[illegible] Analysen von *Thiele* und *Embleton*, *Noguchi* u. a. und ergaben 0,3% *Le[illegible] cithin*, 0,05% *Cholesterin* und 0,015% von seifenartigen Körpern, die wi[illegible] als *Jecorin* analysierten, in wirksamen Extrakten. Diese Mischung erga[illegible] auch synthetisch die optimale Extraktwirkung[4]. Wir verwendeten fü[illegible] diese Untersuchung alkoholische Rinderherzextrakte und trennten di[illegible] verschiedenen Fraktionen der ätherlöslichen Bestandteile mittels Aceton[illegible] und Alkoholfällung (mit *Edlbacher*). Die gefundenen Tatsachen erhielte[illegible] ein erhöhtes Interesse, als sich herausstellte, daß auch für 2 andere Lues[illegible] reaktionen die gleichen Lipoidfraktionen das wirksame Reagens ent[illegible] hielten. Es waren dies die Flockungsreaktion nach *Sachs-Georgi*[9] un[illegible] die Gerinnungsreaktion nach *Hirschfeld* und *Klinger*[5]. Während di[illegible] *Sachs-Georgi*sche Reaktion den Zusammenhang mit dem Komplement[illegible] bindungsverfahren methodisch und theoretisch ohne weiteres verständ[illegible] lich erscheinen läßt, bedarf die Untersuchung der *Hirschfeld-Klinge[illegible]* schen Reaktion, die ich gemeinsam mit *Thiele*[5] vornahm, einer genauere[illegible] Betrachtung. Die Reaktion beruht darauf, daß luetisches Serum die Ge[illegible] rinnung in einem gerinnendem System verhindert, normales dagege[illegible] nicht. Die von uns vorgenommene Untersuchung der verschiedene[illegible] Extraktfraktionen ergab nun, daß die *volle Cytozymwirkung der Jecorin[illegible] fraktion unseres Extraktes zukam*, die auch bei der Reaktion selbst gu[illegible] brauchbar war, und bei der Komplementbindungsreaktion spezifisch[illegible] ,,Antigen"wirkung zeigte[4, 5, 9, 10, 11]. Es war damit ein *Zusammenhan[illegible] zwischen Gerinnungsvorgang und Komplementbindungsverfahren aufge[illegible] deckt*, der heute von besonderem Interesse ist, weil neuerdings durc[illegible] die Untersuchungen von *Fuchs*, *v. Falkenhausen*, *Frank* und *Hartman[illegible]* u. a. wichtige Verknüpfungen zwischen Gerinnung und Immunität i[illegible] anderer Hinsicht bewiesen wurden.

Gemeinsam mit *N. Blumenthal*[6, 7] habe ich auch bei der Meiostagmi[illegible] reaktion nach *Ascoli* und *Izar* die Verwendbarkeit von Lipoidextrakte[illegible]

aus Tumoren untersucht und analysiert. Auch hierbei kam den gleichen Lipoidfraktionen die „Antigen“wirksamkeit zu. Doch bedürfen diese Untersuchungen einer besonderen Betrachtungsweise, weil es sich um rein physikalische Vorgänge bei oberflächenaktiven Stoffen handelt, die auch mit bestimmten Säuregemischen (Linol-Ricinolsäure) zu erzielen sind, und die im Serum durch eine Reihe von Veränderungen physikalischer oder chemischer Natur, wie Schütteln, Hydrämie usw. hervorgerufen werden können.

In diesen analytischen Untersuchungen der Extrakte wurde erstmalig bewiesen, daß die verschiedenen Luesreaktionen trotz differenter Methodik einen gleichartigen Vorgang darstellen, bei dem nur der Indicator für den Nachweis der Reagine verschieden gewählt war. Es wurde fernerhin bewiesen, *daß das Cytozym des Gerinnungsvorganges mit einem wesentlichen Bestandteil des wirksamen Luesreagens (Antigens) identisch ist, und daß es chemisch aus einem jecorinartigen Körper besteht.*

Es war also von den Forschungen über Blutgerinnung, von *Bordet*, *Morawitz* u. a. über die *Hirschfeld-Klinger*sche Reaktion und unsere Untersuchungen eine Brücke zu den Immunitätsreaktionen und speziell zur Komplementbindungsmethode geschlagen.

III. Beziehungen des Komplementes zum Gerinnungsferment (Serozym) und Analyse der Komplementwirkung.

Neuerdings ist es nun *Fuchs*[31] und *v. Falkenhausen* gelungen, den Nachweis dafür zu erbringen, daß auch das Komplement eine wesentliche Rolle bei der Blutgerinnung spielt. Mit dem Komplementabfangverfahren und anderen Methoden stellten sie fest, daß das *Proserozym* der *Mittelstückskomponente* des *Komplementes* entspricht. Dieser Nachweis wurde präzisiert, indem sie zeigten, daß das Plasma phosphaté durch Komplementmittelstück reaktiviert werden konnte, da vorher das Proserozym aus dem Plasma phosphaté entfernt worden ist[33]. *Frank* und *Hartmann*[35] haben aus diesen Untersuchungen klinisch wichtige Schlüsse für die Hämophilie, *Hartmann*[36] und *v. Falkenhausen*[38] für die Pathologie von Leberstörungen gezogen. Faßt man die Untersuchungen der Breslauer Forscher zusammen, so ergibt sich daraus *für einen weiteren Bestandteil des Gerinnungssystems, nämlich für das Proserozym, daß er identisch mit einem Teil des Komplementbindungssystems, nämlich mit dem Mittelstück des Komplementes, ist.* Es ist hier also an einem 2. physiologischen Gerinnungsbestandteil mit chemischen Mitteln eine Isolierung des wirksamen Körpers näher gebracht worden, der auch bei der Analyse der Komplementwirkung durch die Methode der Euglobulinfällung einer chemischen Darstellung näher gerückt wurde.

In einer Reihe von Untersuchungen[12] habe ich den komplexen Bau des Komplementes mit dieser Methode studiert und dabei den Beweis

bringen können, daß der Reaktionsablauf der Hämolyse durch jeder der beiden Komplementteile beschleunigt wurde, ohne daß er selbst in stöchiometrischem Verhältnis an der Reaktion teilnahm. Wegen dieser Art ihrer Wirkung habe ich mit *Bredig* die *Wirkung der Komplementteile als charakteristisch für einen katalysatorischen* oder *fermentativen Vorgang beschrieben.*

In Fortführung dieser Studien[12] konnte ich zeigen, daß den Mittel- und Endstückfraktionen der verschiedenen Tiersera bei ihrer Verwendung als Komplementteile des hämolytischen Systems eine weitgehende Vertauschbarkeit zukommt, und daß sich fernerhin hemmende neben den fördernden Faktoren vielfach nachweisen ließen. In besonders hohem Maße kamen der Euglobulinfraktion des Schweineserums fördernde Eigenschaften für die Komplementhämolyse zu, in dem später von *Sachs* und *Ritz* die sog. 3. Komponente des Komplementes gefunden wurde.

Ich konnte insbesondere auch für das *Kaltblüterhämolysin*[12] des *Frosches* mit dieser Methode einen *komplexen Bau beweisen*, was von *Amako* bestätigt wurde, während dieses früher bei der Untersuchung auf Amboceptoren als einheitliches Hämotoxin dargestellt wurde.

Die Bedeutung physikalisch-chemischer Milieuänderungen, die ich bereits im Eingang für die Antigenwirkung beschrieben habe, ist gerade für das Komplement von *Schmidt*, *Liebers* u. a. dadurch bewiesen, daß das Komplement bereits durch Schütteln in kurzer Zeit seine Wirksamkeit verliert. Den gleichen Nachweis kann ich dadurch führen, daß ich mit *Äther und Chloroform das Komplement inaktivierte*[12] *und seiner hämolysierenden Fähigkeit dauernd beraubte*, auch wenn ich den Äther und das Chloroform wieder vollständig daraus entfernte. Ich habe diesen Effekt auf eine physikalisch-chemische Trennung komplexer Lipoideiweiß-verbindungen zurückgeführt.

IV. Studium über die Serumreagine.

Durch den gleichen Eingriff gelang es mir auch, *mittels Chloroform wiederholt ein Wassermann negatives Serum in ein positives umzuwandeln*[11] und ich erklärte dadurch den Befund *v. Dungerns*, der klinisch in der Narkose entnommene Sera untersuchte und häufig eine positive unspezifische Reaktion gefunden hat. Dieser Befund spricht auch in der Richtung einer Beeinflussung der Serumlipoide, deren Analyse durch *Klein* und *Dinkin*[8] bewiesen hatte, daß bei Lues Vermehrung von freiem Cholesterin im Serum vorhanden ist. Dies hatte auch *Röhmann* und *Pighini* gefunden. Die subvisible Aggregatbildung der Luesreagine mit den Extraktlipoiden, deren Zustandekommen auch *Wassermann* schließlich annahm, ist im Präzipitat der Flockungsreaktionen sichtbar gemacht. In diesem hat *Niederhoff* analytisch den Lipoidanteil nachgewiesen, während *Meinicke* von dieser Auffassung wieder abgekommen ist. Ich

selbst hatte früher die Auffassung, daß bei den spezifischen Flockungen, die Globuline des Serums oder ein Teil derselben niedergerissen werden, weil entweder das Lecithin als Schutzkolloid vermindert oder das unstabile Cholesterin vermehrt ist. Auf Grund der neueren Arbeiten indessen gewinnt die Annahme an Wahrscheinlichkeit, daß spezifische Bestandteile in diesen Flockungen einbezogen sind. Ich erwähne als Beleg dafür insbesondere die Arbeiten von *Fuchs*[39], der nachzuweisen sucht, daß die im Fibrin enthaltenen Bestandteile als Träger spezifischer Substanzen in Betracht kommen. Auf Grund seiner Untersuchungen über den Abbau spezifischer Fibrine durch das dazugehörige Serum konnte *Fuchs*[39] mit Hilfe einer verfeinerten Mikro-Kjeldahlmethode zeigen, daß artspezifisches Serum ein homologes normales Fibrin nicht angreift und abbaut, dagegen jedes heterologe. In gleicher Weise verhalten sich pathologische Sera den Fibrinarten des gleichen Krankenblutes gegenüber. So wird ein Carcinomfibrin vom Carcinomserum nicht angegriffen, dagegen vom Serum eines Tuberkulösen oder Scharlachkranken. Statt des Fibrins konnte *Fuchs*[32] speziell bei der Tuberkulose als Antigen bei seiner Reaktion ein Produkt aus Tuberkulin verwenden. Er fand dann bei aktiver Tuberkulose einen Abbau, bei ausgeheilter eine Kondensation, die sich in einer Verminderung des Reststickstoffes gegenüber der Serumkontrolle ausdrückte. Die gleiche Kondensation fand sich überall da, wo eine Immunität vorlag. Die Vorstellungen, die *Fuchs* mit Hilfe eines chemischen Verfahrens zu beweisen sucht, decken sich mit den Vorstellungen, die zur Verwendung der Meiostagminreaktion führten, bei der auch die Oberflächenveränderung auf eine Verbindung von Antigen und Antikörper des Serums zurückgeführt wurde.

B. Untersuchung der Vorgänge.

I. Überempfindlichkeit und intermediäre Vorgänge in Blut und Gewebe.

Gelangt ein artfremder Stoff, insbesondere ein artfremdes Eiweiß in den Organismus, so verändert sich dieser hinsichtlich seiner Reaktionsweise, was schon von *Richet* nachgewiesen wurde. Diese Veränderung bezeichnete *v. Pirquet* als Allergie. Die Allergie kann sich in einer *herabgesetzten Empfindlichkeit* äußern, die als *Immunität* meist erst nach einer Periode gesteigerter Empfindlichkeit in Erscheinung tritt. Doch kann auch die *Überempfindlichkeit* oder *Anaphylaxie* bei unzweckmäßiger Antigenzufuhr längere Zeit oder dauernd den allergischen Zustand des Organismus darstellen, da beide Zustände nur eine verschiedene Polarität desselben Vorgangs sind.

Bei der Überempfindlichkeit schwindet im anaphylaktischen Shock das Komplement, und gleichzeitig wird das Blut schwer gerinnbar. Die Annahme liegt nahe, daß auch hier eine Störung des Komplementmittel-

stücks = Proserocyms die Ursache ist. Zugleich beweist dieser Vorgang schon, daß die Störung im anaphylaktischen Shock eine allgemeine ist, die sich nicht nur auf das Shockorgan beschränkt. Auch die Blutkolloide sind dabei im ganzen Organismus verändert. Diese Anschauung zog ich schon aus der klinischen Beobachtung. Gemeinsam mit *Friedemann*[13] hatte ich bei der Serumkrankheit eine Wasser- und Salzretention beobachtet. Die Veränderungen im Wasserhaushalt kommen fernerhin klinisch im Auftreten von Ödemen in der Haut und Lunge, letzteres nur bei schwersten Fällen von Serumkrankheit, zur Erscheinung. Die gleichen Beobachtungen machte ich beim zweiten Kranksein des Scharlachinfektes[14, 15], den ich, ebenso wie *Gruner* und *Schick* als anaphylaktischen Vorgang auffaßte.

Ich habe versucht, im Tierversuch experimentell den Nachweis dieser Wasserverschiebungen[16] zu führen, und zu diesem Zwecke bei Meerschweinchen und Kaninchen durch intravenöse Injektion in verschiedenen Gefäßgebieten mit Ein- und Ausschaltung der Leber anaphylaktische Zustände erzeugt. Dann wurde das Blut aus verschiedenen Gefäßabschnitten cytologisch und physikalisch-chemisch analysiert. In Übereinstimmung mit *Wittkower* fand ich erhebliche Schwankungen im Eiweiß- und Wassergehalt, mittels der refraktrometrischen Methode, im NaCl-Gehalt und im Gehalt an roten und weißen Blutkörperchen in den verschiedenen Gefäßabschnitten. Diese Untersuchungen werden in schönster Weise durch die Befunde von *Schittenhelm*[40], *Erhardt* und *Warnat* ergänzt, die im anaphylaktischen Shock eine erhebliche Anreicherung von Kalium, insbesondere in den Lebergefäßen fanden. *Schittenhelm* und seine Mitarbeiter betonen den Zusammenhang dieser Erscheinung mit den Störungen des vegetativen Systems, die bereits von *Arnoldi* und *Leschke* im anaphylaktischen Shok nachgewiesen sind. In Übereinstimmung mit *Manwaring*, sowie mit *Kritschewski* und *Friede* habe ich sehr rasch auftretende histologische Veränderungen, Ödem und Nekrosen im Parenchym der Leber, speziell periportal, und in anderen Organen auftreten sehen, was gleichfalls für eine schlagartige Veränderung im gesamten Organismus spricht.

II. Orte der Immunkörperbildung und -anreicherung.

Pfeiffer und *Marx* hatten bei Untersuchung der Choleraantikörper in den blutbildenden Organen eine Vermehrung der Bakteriolysine nachgewiesen und daraus den Schluß gezogen, daß diese die Bildungsstätte der bakteriolytischen Antikörper seien. Spätere Untersucher, wie *Bieling* und *Isaak*, sowie *Siegmund* waren bei Blockadeversuchen zu dem Schluß gekommen, daß das retikuloendotheliale System in toto bei der Bildung der Antikörper eine Rolle spielt. Nach Untersuchungen von *Wassermann* und *Citron* war eine lokale Antikörperbildung für zahlreiche

Gewebe des Organismus wahrscheinlich gemacht. *Lüdke* und *Körber* hatten zeigen können, daß auch in Organen, die aus dem Körper isoliert waren, mit Wahrscheinlichkeit noch eine Bildung von Antikörpern stattfinden konnte.

Nachdem von *Hahn* und *v. Skramlik* eine besondere Affinität der Leberzellen für Agglutinine und Toxine nachgewiesen war, wurde von diesen Forschern eine besonders starke Beteiligung der Leber am Zustandekommen serologischer Prozesse angenommen. Gemeinsam mit *Grunenberg*[17] habe ich einige Versuche zur Frage der Antikörperbildung am Beispiel der Agglutinine gegen X 19 angestellt. Dabei zeigte es sich, daß *intensive Blockade mit Elektroferrol und Milzexstirpation* beim Kaninchen die *Antikörperbildung nicht verhinderte, sondern im Gegenteil eine gesteigerte Antikörperbildung erkennen ließ*, so daß man eher an eine *Reizwirkung* denken konnte, wie es *Steudenath, Rosenthal, Moses* und *Petzal* tun. In Durchströmungsversuchen von Normal- und Immunlebern konnten wir nun zeigen, daß auch nach Ausschwemmung mit Ringerlösung mittels Blutdurchströmung aus der Agglutininleber wieder Agglutinine ausgewaschen werden konnten. Dieser Vorgang war weder durch vorhergehende Blockade des Tieres noch durch Cyankalidurchströmung und Vergiftung des Leberparenchyms zu verhindern. Die Durchströmung von Lunge und Niere der gleichen Tiere ergab negative Resultate. *Es muß also in der Leber eine Speicherung und vermehrte Abgabe oder eine Neubildung von Agglutininen angenommen werden.* Jedenfalls zeigen unsere Versuche gleichfalls, daß neben den blutbildenden Organen und dem Retikuloendothel auch andere Organe, wie die Leber, als Bildungsstätte der Antikörper in Betracht kommen. In jahrelang zurückliegenden Versuchen war es mir *als erstem gelungen, Tiere mittels intensiver Röntgenbestrahlung aleucocytär zu machen*[18, 19]. Bei solchen Meerschweinchen fand ich *trotzdem noch gut wirksames hämolytisches Komplement im Serum.* Dies sprach gegen die damals noch herrschende Auffassung von *Buchner*, daß die Komplemente von den intakten kreisenden Leukocyten abstammten. Da sich schwerste histologische Veränderungen im Knochenmark und in den lymphatischen Organen fanden, sprach der Befund auch *gegen die Bildung* des *Komplements* in den blutbildenden Organen. In Versuchen mit *Schilling*[20] an röntgenbestrahlten Kaninchen zeigte es sich, daß *Agglutinine* gegen Typhusbacillen nur *schlecht* gebildet wurden, wenn die Tiere *vorher* bestrahlt waren, daß die *Schädigung aber ausblieb*, wenn die Bestrahlung erst *nach* der Impfung erfolgte. Den gleichen Befund erhob ich gemeinsam mit *Gumpertz*[21] bei Kaninchen, denen Thorium X eingespritzt wurde. Hierbei war eine Parallelität mit dem Absinken der Leukocytenwerte zu beobachten. Durch die Bestrahlung war also *das Einsetzen, nicht aber der Verlauf der Antikörperbildung gestört.*

Man muß auch nach dem heutigen Stande unseres Wissens annehmen daß eine Bildung der Immunkörper wohl in verschiedenen Organsystemen möglich ist, wie insbesondere die jüngsten Arbeiten von *Besredka* über die lokale Immunität zu beweisen scheinen, daß aber ein abschließendes Urteil über die Art und den Ort der Antikörperbildung noch nicht abgegeben werden kann.

III. Anteil des Antigens am Entstehen der Immunkörper.

Es war schon vor *d'Hérelle* bekannt, daß alte Bakterienkulturen bakterienabtötende Eigenschaften erhielten. Durch Filtration solcher Kulturen erhielt *d'Hérelle* den Bakteriophagen, den wir mit *Otto* und *Munter* als ein spezifisches fermentartig wirkendes Lysin auffassen, wie es auch *Bordet* und seine Mitarbeiter tun. In Versuchen mit *E. Schultz*[2] konnte ich feststellen, daß das Lysin Berkefieldkerzen und de Haën filter Nr. 1—6 passierte, während Kongorot völlig und Hammelblut amboceptoren zum kleinen Teil durch Filter Nr. 6 zurückerhalten werden Entsprechend den Versuchen von *Koch* mittels der Kataphorese wiesen wir nach, daß bei Adsorptionsversuchen das Lysin an elektronegativ geladenes Kieselgur adsorbiert wurde, also wahrscheinlich wohl an elektropositive Teilchen gebunden war.

In diesem Fall des Lysins haben wir ein Beispiel dafür, daß aus dem Antigen selbst ein vermehrbarer, fermentativ wirkender Gegenkörper gegen Bakterien zu entstehen scheint. Die Annahme, daß die Antikörper aus dem Antigen selbst entstehen, würde in befriedigender Weise ihre Spezifität erklären. Sie ist deshalb auch schon wiederholt in der Immunitätslehre aufgetaucht. Der Umstand, daß aus kleinsten Mengen des Antigens im Körper spezifische Antikörper in großer Menge entstehen, spricht nach den Beobachtungen beim Bakteriophagen nicht ohne weiteres gegen diese Annahme ihrer Herkunft vom Antigen.

Wir haben auch beim Bakteriophagen ähnlich wie *Behring* beim Diphtherietoxin *gleichzeitig im Blutserum desselben Tieres den Bakteriophagen und seinen spezifischen Antibakteriophagen* nachweisen können. In einigen nicht konstanten Versuchen mit *Seelig* war mir in Kulturfiltraten auch der Nachweis von Agglutininen gegen die gleiche Keimart gelungen. Bei diesem Stande unserer Erfahrungen halten wir die Versuche zur Darstellung von Antikörpern in vitro, wie sie kürzlich für das Diphtherieantitoxin mittels des tryptischen Fermentes von *Sdrawosmisslow* und *Kostromin*[41] versucht wurden, nicht von vornherein für aussichtslos. Das Vorhandensein natürlicher Immunkörper und ihre Steigerung durch unspezifische Reize darf selbstverständlich nicht außer acht gelassen werden. Die quantitative Steigerung durch spezifisches Antigen, die indessen außerordentlich viel höhere Grade e

reicht, weist darauf hin, daß das Antigen an der Entstehung der Antikörper wesentlichen Anteil nimmt.

IV. Chronisch infektiöse Erkrankungen und Immunität.

Bei dieser Auffassung vom wesentlichen Anteil des Antigens an der Bildung der Antikörper ist die Frage von Wichtigkeit, ob Antigen im Körper lange genug vorhanden bleibt, um eine Immunität nach Infekten zu erklären. Wir wissen, daß die passive Immunität die kürzeste Dauer hat, offenbar deshalb, weil sie erlischt, sobald die eingeführten Immunkörper ausgeschieden oder zerstört sind. Die passive Immunität hält deshalb meist nur wenige Tage oder Wochen vor. Eine etwas längere Immunität scheint die Injektion von abgetöteten Krankheitskeimen herbeizuführen, deren Antikörperkurve einen langsamen, sich oft über Monate hinziehenden Abfall zeigt. Eine wirkliche Immunität dagegen, die jahrelang vorhält, erzielt man nur bei der Anwendung von lebendem, also vermehrungsfähigem Keimmaterial, wie das Beispiel der Pockenimpfung zeigt oder nach Überstehen eines Infektes.

Die Annahme liegt nicht fern, daß bei einer solchen Immunisierung analog den Erfahrungen bei chronischen Infekten Keimherde in irgend welchen Organen vorhanden sind, die immer wieder neues Antigen für die Antikörperentstehung liefern. Es wäre lohnend, dies am Beispiel der Vaccine experimentell zu untersuchen.

Von der Syphilis wissen wir aus der Klinik und dem Experiment mit Sicherheit, daß eine Immunität nur solange besteht, als der alte Infekt im Körper steckt. Gelingt mittels einer spezifischen Behandlung die restlose Heilung des syphilitischen Infekts, so ist die Immunität verloren, und eine Reinfektion kann erfolgen. Auch bei der Tuberkulose sprechen alle Erfahrungen dafür, daß die Immunität nicht durch eine restlose Ausheilung der Erkrankung zustande kommt, sondern durch einen Gleichgewichtszustand des Infektes, bei dem der Körper in einem günstigen Verhältnis zum Keim bleibt.

Es fragt sich nun, ob auch bei anderen Infekten ähnliche Verhältnisse vorliegen. In mehreren Studien über die Frage der ruhenden Infektion, des chronischen Infektes und der Keimträger habe ich das klinisch und experimentell darüber bekannte Material dargestellt[23, 29]. Nach diesen Erfahrungen gilt das, was von der Syphilis und Tuberkulose hinsichtlich des Verweilens der Keime im Organismus bekannt ist, auch von Infektionen mit Typhusbacillen, Streptokokken, Bakterium coli, Dysenteriebacillen und zahlreichen anderen Keimen[24, 28]. Alle diese Keime können Monate und Jahre, sogar Jahrzehntelang an bestimmten Stellen des Körpers liegen, ohne Erscheinungen zu machen. Nicht in dem Vorhandensein oder Fehlen von solchen Keimherden besteht der Unterschied zwischen chronischer Erkrankung und Immunität,

sondern darin, welche Reaktionen von seiten des Körpers durch diese Keimherde ausgelöst werden. Ich habe in gemeinsamen Untersuchungen mit *Schultz*[25, 26] experimentell Kaninchen zu Typhusbacillenträgern gemacht und dabei nachgewiesen, daß die Läsion der Gallenblase bei intravenöser Injektion der Keime die Gallenblase regelmäßig zum Sepsisherd im Sinne *Schottmüllers* machte. Ich konnte weiter zeigen, daß schon der Ort der Keimansiedlung nicht gleichgültig für das Verhalten des Herdes ist, und daß beispielsweise ein großer Unterschied zwischen Keimherden im Nierenbecken und solchen in der Gallenblase besteht. Naturgemäß spielt die Art des Keimes und das, was wir unter seiner Virulenz verstehen, eine ebenso wichtige Rolle, wie das Reaktionsvermögen des befallenen Organismus. Von Art und Ort der Keimansiedlung, vom Verhalten des Keims und des Organismus, also von einem höchst komplizierten Wechselspiel hängt es ab, ob Infektion, Überempfindlichkeit und Tod, ob chronischer Infekt und Siechtum, ob latente Infektion, Immunität oder Heilung zustande kommen.

Auf die Veränderungen im Blutbild, die dieses Wechselspiel begleiten und auf ihre prognostische Bedeutung habe ich ebenso wie viele andere Autoren am Beispiel des Icterus infectiosus mit *Riehm* und *Busch*[30] und später beim Scharlach[14, 15] hingewiesen.

Literatur.

[1] *Fränkel, Ernst* und *Tamari*, Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 24 u. Nr. 52. — [32] *Tamari*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. 1928 (im Druck). — *Fränkel, Ernst*, Diskussion zum Vortrag Fuchs. Berlin. med. Ges., 14. XII. 1927. — [4] *Fränkel, Ernst*, und *W. Klein*, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 12. — [5] *Fränkel, Ernst*, und *F. Thiele*, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 42. — [6] *Fränkel, Ernst*, und *N. Blumenthal*, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 39. — [7] *Blumenthal, N.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **24** H. 1. — [8] *Klein*,, *W.*, und *Dinkin*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. 1914. — [9] *Fränkel, Ernst*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 37. — [10] *Fränkel, Ernst*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 9. — [11] *Fränkel, Ernst*, Zeitschr. „Russischer Arzt“ 1921. — [12] *Fränkel, Ernst*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **8**, H. 5/6; **11**, H. 3; **20**, H. 3. — [13] *Fränkel, Ernst*, und *Friedemann*, Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1921. — [14] *Fränkel, Ernst*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 35. — [15] *Fränkel, Ernst*, Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1922, Nr. 5. — [16] *Fränkel, Ernst*, Krankheitsforschung **2**, H. 5. — [17] *Fränkel, Ernst*, und *Carl Grunenberg*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **41**, H. 4/6. 1924. — *Fränkel, Ernst*, und *Seelig* zit. in [17]. — [18] *Fränkel, Ernst*, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 43. — [19] *Fränkel, Ernst*, mit *W. Budde*, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **20**. — [20] *Fränkel, Ernst* und *Carl Schilling*, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 28. — [21] *Fränkel, Ernst*, und *Fr. Gumpertz*, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 5. — [22] *Fränkel, Ernst*, und *Ernst Schultz*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **51**. — [23] *Fränkel, Ernst*, Schmidts Jahrbücher 1918; **333**, H. 1. 1921; Dtsch. med. Wochenschr. 1919. — [24] *Fränkel, Ernst*, mit *W. Ulrich*, Med. Klinik 1921, Nr. 16. — [25] *Fränkel, Ernst*, mit *Ernst Schultz*, Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1926. — [26] *Schultz, Ernst*.

Krankheitsforschung **3**, H. 2/3; **5**, H. 1. — [27] *Fränkel, Ernst,* Dtsch. med. Wochenschr. 1927, Nr. 22. — [28] *Fränkel, Ernst,* Dtsch.-russ. med. Zeitschr. 1925, Nr. 1; 1927, Nr. 3. — [29] *Fränkel, Ernst,* mit *H. P. Kuttner,* Ergebn. d. ges. Med. (Brugsch), **9**. 1926. — [30] *Fränkel, Ernst,* mit *Riehm* und *Busch,* Brauers Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. 1918. — [31] *Fuchs, Hans J.,* und *v. Falkenhausen,* Biochem. Zeitschr. **176**, H. 1/3. — [32] *Fuchs, Hans J.,* Biochem. Zeitschr. **170**, H. 1/3; **175**, H. 1/3; **178**, H. 1/3. — [33] *Fuchs, Hans J.,* und *v. Falkenhausen,* Biochem. Zeitschr. **178**, H. 1/3. — [34] *Fuchs, Hans J.,* Biochem. Zeitschr. **181**, H. 4/6; **184**, H. 1/3 des Kongr. f. inn. Med. 1927. — [35] *Frank, E.* und *Hartmann,* Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 10. — [36] *Hartmann,* Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 28. — [37] *Hartmann,* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **157**, H. 5/8. 1927. — [38] *v. Falkenhausen* und *Sauer,* Zeitschr. f. exp. Med. **57**, H. 3/4. 1927. — [39] *Fuchs, Hans J.,* Berl. med. Ges. 1927, den 14. XII.; Med. Klinik, Ber. — [40] *Schittenhelm, Erhardt* und *Warnat,* Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 42; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1928. — [41] *Sdrawosmisslow* und *Kostromin,* Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **54**, H. 1. — [42] *Gaethgens,* Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 26.

Zum Problem der Darmbewegungen.

Von
Fritz Fleischer.

Den Forschungen der von *Bergmannschen* Schule, insbesondere de
Beobachtungen an dem Bauchfenster (*Katsch* und *Borchers*), sowie de
Röntgenuntersuchungen ist eine gute Kenntnis der Bewegungsabläuf
an den Därmen zu verdanken. Wenig unterrichtet sind wir aber übe
das *Wesen* der Darmbewegungen. *Magnus* hat gezeigt, daß plexuslos
Darmmuskulatur bewegungsfähig ist. (In neuester Zeit ist von *Alvare*
ausgesprochen worden, daß das Verdauungsrohr eine immanente Motili
tät besitzt [gradient theory].) Es ist indessen müßig darüber zu streiten
ob die Darmmotilität als komplexer Vorgang myogenen oder neurogene
Ursprungs ist. Der Nerveneinfluß ist nicht zu leugnen, mag man ihn
eine auslösende oder regulierende Bedeutung zuerkennen. Da die Darm
muskulatur auch auf chemische Reize, welche bei den Verdauungs
prozessen innerhalb des Darmrohres entstehen, reagiert, wird man ih
eine Art Multipolarität der Erregungsmöglichkeit zuerkennen. Sie ist au
phylogenetischen Gesichtspunkten verständlich.

Entsprechend dem anatomischen Substrat der Darmmuskulatu
müssen die Darmbewegungen bestimmt werden durch die glatten Muskel
fasern. Sie verhalten sich so, daß von einer Ausgangsstellung aus ein
Verkürzung erfolgt, von der die Muskelfaser zur Ausgangsstellung zurück
zukehren vermag. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Ausgangsstellun
für jedes Individuum eine Konstante darstellt. Sie wird bestimmt durc
den physikalisch-chemischen Zustand der ruhenden Muskelfaser. Dies
Ausgangsstellung entspricht ihrem Autotonus.

Der Muskeltonus schlechthin ist dagegen eine variable Größe. Er is
nach *F. H. Lewy* ein elastischer Spannungs*zustand*, der ausgezeichne
ist durch sehr geringen Energieverbrauch und oxydativen Stoffwechse
sowie Fehlen des biphasischen Aktionsstroms. (Die Spannungs*änderun*
geht mit einem langwelligen Strom einher und leistet Arbeit.) Der Tonu
entspricht einem Gleichgewichtszustand, der mit der äußeren Belastun
äquilibriert. Da hierbei wechselnden Ansprüchen genügt werden muß
so ist die Variabilität notwendig. Sie ist auch die Begründung dafür, da
man nach *Grützner* dem glatten Muskel (und damit auch dem glatte

Muskelanteil der quergestreiften Muskeln) die Fähigkeit zuerkennt, sich innerlich festzumachen, zu sperren. Arbeiten von *Kraus*, *Kraus* und *Zondek* haben gezeigt, daß der Tonus vor allem vom Wassergehalt und den Beziehungen vom Wasser zu den festen Teilchen abhängt (Durchtränkungsspannung). Tonusänderungen brauchen nicht unbedingt mit Bewegungen verbunden zu sein: Kontraktion und Tonus sind 2 Dinge. Übergänge von einer Tonushöhe zur anderen können nach *Uexküll* gleitend sein, d. h. sich den jeweiligen Belastungen auf das feinste anpassen.

Es erscheint zweckmäßig, auch von solchen Gesichtspunkten aus einzelne Fragen der Darmmotilität zu betrachten. Tonusschwankungen des leeren Darms werden als Anpassungen an die statischen Verhältnisse im Abdomen damit verständlich. Sie können zu Kontraktionen führen, wenn z. B. ein Reiz vom Darmlumen aus hinzutritt. Auszuschließen ist es nicht, daß auf psychischem Wege ein ähnlicher Einfluß ausgeübt werden kann.

Wesentlich dürfte die Bewertung der Sperrhaltung für die Beurteilung gewisser motorischer Vorgänge am Dickdarm sein. Es hat sich eingebürgert, von Darmspasmen auch da zu reden, wo von einer tetanischen Kontraktion nicht die Rede sein kann. Wenn tatsächlich bei einer habituellen Obstipation tagelang der Darm sich in einer spastischen Segmentation kontrahiert halten würde, dann müßten u. a. Rückwirkungen auf den Stoffwechsel, Temperatursteigerungen und sicher Schmerzen vorhanden sein. Es ist viel wahrscheinlicher, daß hier Sperrungen der glatten Muskulatur vorliegen, die ohne wesentlichen Kräfteverbrauch verlaufen. Eine Erklärung für die Segmentierung wird freilich auch hierdurch nicht geschaffen. Es lag nahe, daran zu denken, daß der Darminhalt, dem man einen maßgebenden Einfluß auf die Darmbewegungen zuschreibt von Bedeutung sein kann. Deshalb bin ich im Tierexperiment diesem Problem nachgegangen. Kaninchen wurden mit gemischter Kost, die einen reichlichen Schlackegehalt hat, gefüttert, andere bekamen Milch, die spärlichen Kot liefert. Je zwei der gesunden Tiere wurden getötet, und der Darm nach v. *Cyon* in der eröffneten Bauchhöhle beobachtet. Zwei weitere Kaninchen bekamen eine Chloralosenarkose und wurden dann in derselben Weise behandelt. Ein 7. Tier diente zur Kontrolle. Es wurde getötet und die Versuche in umgekehrter Reihenfolge gemacht. Für die Beobachtungen stellte mir Herr Prof. *Bickel* sein Institut zur Verfügung. Ich danke ihm und seinem Assistenten Herrn Privatdozenten *van Eweyk* für die Freundlichkeit und liebenswürdige Unterstützung.

Die Versuchsanordnung war folgende. In die eröffnete Bauchhöhle wurde körperwarme Ringerlösung gegossen, zu der dann ein Zusatz von isotonischer Kalklösung und nach deren Auswaschen von isotonischer Kaliumlösung erfolgte. Dann wurde auch diese entfernt und die

erhaltene Bewegungsfähigkeit durch Ringerlösung festgestellt. Bei den mit Chloralose narkotisierten Tieren wurde zum Schluß eine Injektion von Histamin in die Ohrvene zur Kontrolle vorgenommen.

Auf Einzelheiten einzugehen erübrigt sich, Man weiß, daß ein Überschuß von Ca hemmt, daß K zunächst erregt. Hier ist von Interesse daß die Art der Nahrung ohne Bedeutung für den Ausfall der Darmreaktion war.

Für die Frage der Obstipation bedeuten diese Versuche, daß die von der Nahrung ausgehenden Reize gegenüber den Eigenschaften des Darmes selbst zurückzutreten scheinen. Damit ist aber nicht gesagt, daß die Ansprechbarkeit des Darmes unabhängig von der Art der Nahrung ist Die praktische Erfahrung bestätigt immer wieder, daß die Häufigkeit der Stuhlentleerungen auch beim gesunden Menschen von der Kost und ihrem Schlackegehalt beeinflußt wird. Ob das verbindende Glied in einer Beeinflussung des Muskeltonus des Darmes liegt, bleibt zu untersuchen. Es ist zum mindesten sehr wahrscheinlich, daß auch vom Darminnern aus, also von der zu verarbeitenden Kost auf die Darmmuskulatur Einflüsse ausgeübt werden, welche ihr physikalisch-chemisches Verhalten und damit ihren Tonus im ganzen oder auch nur in dem Punkte der Sperrung ändern.

Für „atonische" Formen der Obstipation bedeutet das, daß eine niedrige tonische Sperrung vorliegt, die ebenso wie bei hoher Sperrung nicht gleichbedeutend sein muß mit der Höhe des Tonus. Die Anerkennung und Bestätigung der Auffassung würde die Deutung aller tonisch bedingten Formen der Obstipation erleichtern.

Literatur.

v. Bergmann, Katsch und *Borchers, Katsch,* in Zeitschr. f. experim. Pathol u. Ther. **12**. 1913. — *Katsch,* Verhandl. d. dtsch. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh., VII. Tag. 1927. — *Lewy, F. H.,* Die Lehre vom Tonus und der Bewegung. Berlin 1923. Springer. — *Zondek, S. G.,* Die Elektrolyte. Springer Berlin 1927 (hier auch die einzelnen, das Gebiet betreffenden Arbeiten von *Kraus*).

Klärt der Erfolg der Lebertherapie die Pathogenese perniziöser Anämien?

Von

Dr. Reckzeh,

Chefarzt der Allgemeinen Ortskrankenkasse der Stadt Berlin, ehem. Assistenten der Klinik.

Da die „Frucht der Heilung in der Regel am Baum der Erkenntnis wächst“, ist man seit der ersten Beschreibung der perniziösen Anämie bemüht, das krankmachende Agens und die Pathogenese kennen zu lernen. Auch die *Friedrich Kraussche* Klinik hat dabei durch klinische und experimentelle Untersuchungen eifrig mitgearbeitet. Seit 1925 haben diese Bemühungen durch die Entdeckung amerikanischer Ärzte, daß Darreichung von Leber die Krankheit zu heilen vermag, eine neue Wendung erfahren. Man war hierbei zwar nicht von Erwägungen und Versuchen ausgegangen, welche die Leber in Beziehung zur Pathogenese der perniziösen Anämie setzten, erkannte aber ihre Heilwirkung, zunächst bei experimentell erzeugter Blutungsanämie, dann bei der perniziösen Anämie. Und nun ist es natürlich naheliegend, zu fragen, ob vielleicht umgekehrt aus der Wirksamkeit der Leberdarreichung die schwierige Frage der Ursache und Entstehung perniziöser Anämieen geklärt wird.

Einen Überblick der wichtigsten amerikanischen Arbeiten über diese neue Behandlungsweise gibt *Seyderhelm*[1]. Nachprüfungen sind aus einigen deutschen und österreichischen Krankenanstalten mitgeteilt worden; sie haben den Wert der Behandlung mit Leber bestätigt, enthalten aber keine näheren Angaben über die Art der Regeneration, welche einwandfreie Rückschlüsse auf die Pathogenese erlaubten. Auch ist wohl die Zeit der Beobachtung noch zu kurz, um über die Heilungsdauer, Rezidive usw. Sicheres sagen zu können.

An experimentell durch Blutentziehungen erzeugter Anämie von Hunden fanden *Whipple, Hooper* und *Robscheit*[2], daß nach Fütterung mit Leber und anderer reichlicher Fleischnahrung eine rasche Regeneration eintrat. *Whipple* vermutete das Wesen der perniziösen Anämie in einem Mangel an Aufbaumaterial für die Stromata der roten Blutkörperchen. *Minot* und *Murphy*[3] untersuchten dann den Einfluß der

[1] Ergebnisse der diätetischen Behandlung der perniziösen Anämie. Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 1.

[2] Americ. journ. of physiol. **72**, 408. 1925; zit. nach *Seyderhelm*, l. c.

[3] Journ. of the Americ. med. assoc. **87**, 470. 1926; zit. nach *Seyderhelm*, l. c.

Leberdarreichung bei der menschlichen perniziösen Anämie und fanden die bekannten weitgehenden Besserungen bzw. Heilungen, die dann von anderen Untersuchern bestätigt wurden. Auch sie sehen die Ursache der perniziösen Anämie in einer primären Störung der Knochenmarksfunktion, insbesondere des Aufbaus der Erythrocyten und führen die Leberwirkung darauf zurück, daß mit der Leber ein wichtiges Aufbaumaterial für die Erythrocyten dargereicht wird.

Zunächst muß bei solchen Erwägungen untersucht werden, ob die Krankheitsursache nur in einem Mangel an Aufbausubstanzen zu suchen ist, oder ob etwa auch solche Substanzen in der Nahrung fehlen, welche die Knochenmarksfunktion, seine Aufbautätigkeit in Gang erhalten. Der Vergleich mit Avitaminosen liegt nahe. Auch bei *Pellagra*, *Beriberi* u. a. sieht man, wie bei der perniziösen Anämie, neben Veränderungen des Blutes und der blutbereitenden Organe gastrointestinale und zentralnervöse Krankheitserscheinungen.

Minot und *Murphy* betonen, daß viele Kranke mit perniziöser Anämie angeblich früher eine einseitige Ernährung (Überfluß an tierischen Fetten) durchgemacht haben, und daß auch die geographische Ausbreitung der Krankheit vom Charakter der Ernährung abhängig sei. Die einseitige Fettzufuhr trifft jedoch — für Deutschland wenigstens, wo seit dem Kriege eine Zunahme der Krankheitsfälle zu beobachten ist — nicht allgemein zu. Unter mehr als 100 Fällen perniziöser Anämie habe ich zwar viele von pastösem Habitus, aber kaum Fettleibige gesehen, zahlreiche Kranke dagegen mit den Zeichen des asthenischen Habitus. Und die geographische Ausbreitung ist bei uns wohl nur insofern von Bedeutung, als die Bothriocephalus-Anämie in Gegenden häufig ist, wo viel Fische, namentlich in mangelhafter Zubereitung, genossen werden. Ferner habe ich[1] gezeigt, daß auch das Ankylostoma duodenale perniziöse Anämie erzeugen und so deren Vorkommen in den Industrierevieren erklären kann.

Man hat sich nun die Pathogenese so vorgestellt, daß der Mangel eines spezifischen Stoffes — vielleicht infolge der oft lange vor dem Ausbruch der Krankheit bestehenden Achylia gastrica — zur Entwicklungsstörung der Erythrocyten und ebenso zu Degenerationen im Rückenmark führe. Im Anfang könne die Leber die gleiche oder eine ähnliche Substanz bilden; erst wenn ihre Funktion erlahme, komme es zu den Störungen im Aufbau der roten Blutkörperchen. Also eine Substitutionstherapie.

Daß das Fehlen von Vitaminen bei der Entstehung perniziöser Anämie durch ausbleibende Unschädlichmachung intestinaler Toxine eine Rolle spielt, wie *Koessler*, *Maurer* und *Longhlin*[2] betonen, ist ebenfalls

[1] Klinische und experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Ankylostomiasis. Ergebn. d. ges. Med. 7, 325.

[2] Journ. of the Americ. med. assoc. **89**, 759. 1927; zit. von *Seyderhelm*, l. c.

sehr wohl möglich. Das in der Leber gefundene Vitamin *E* bewirkt die Heilung offenbar nicht, u. a. weil seine reichliche Zufuhr in anderer Nahrung erfolglos ist. Die amerikanischen Forscher empfehlen — im Gegensatz zu der oben erwähnten Theorie *Minots* und *Murphys* — reichliche Fettzufuhr, die das Vitamin A enthält. Die Krankheitserscheinungen von seiten der blutbildenden und Verdauungsorgane sollen durch Mangel an Vitamin A, von seiten des Rückenmarks durch Fehlen von Vitamin B, die Haut- und Schleimhautblutungen von Vitamin C abhängen. Es ist aber nicht angängig, für das vermehrte Auftreten der perniziösen Anämie in Zentraleuropa nach dem Kriege, die Häufung der Fälle im Frühjahr, die Unwirksamkeit von Leberextrakten Vitaminmangel verantwortlich zu machen.

Wenn also auch nicht bestritten werden kann, daß mit der Leberdarreichung mangelnde Aufbausubstanz für die Erythrocyten dem Kranken zugeführt oder die darniederliegende Knochenmarktätigkeit wieder angeregt wird, so ist diese Substitution gewiß nicht der einzige Faktor, der Heilung bringt.

Zunächst beweist die Bothriocephalusanämie, welche bekanntlich nach Entfernung des Parasiten und seiner Gifte heilt, daß tierische Gifte perniziöse Anämie erzeugen können. Hier käme man mit einer Substitutionstheorie allein also nicht aus.

Bei der Beurteilung von Giftwirkungen ist insofern Vorsicht notwendig, als der Nachweis eines Giftes im Blut noch nicht dessen krankmachende, anämisierende Wirkung beweist. So kann man die interessanten Befunde von *Macht*[1], welcher toxische Stoffe im Blut von Kranken mit perniziöser Anämie und deren wachstumhemmende Wirkung auf Pflanzensamen nachwies (phytotoxischer Index), nicht als Beweis dafür ansehen, daß diese Toxine die Ursache oder eine der Ursachen der perniziösen Anämie seien, auch wenn festgestellt wurde, daß bei der Lebertherapie die an phytotoxischen Index gemessene Giftigkeit des Serums abnimmt.

Wie der Bothriocephalus latus, so kann in seltenen Fällen, wie ich mitgeteilt habe, auch das Ankylostoma duodenale perniziöse Anämie erzeugen. Ich habe auf meiner Abteilung in Bochum in 5 Jahren fast 21000 Fälle von Ankylostomiasis untersuchen und behandeln lassen und neben der bekannten, sekundären, wohl durch die chronischen Blutverluste bedingten Wurmanämie auch echte perniziöse Anämie beobachtet. Um dem Einwand zu begegnen, daß Ankylostomiasiskranke auch einmal zufällig aus anderen Ursachen an perniziöser Anämie erkranken können, habe ich durch tierexperimentelle Untersuchung eine durch hämotoxische, aus den Parasiten gewonnene Substanzen hervorgerufene Zerstörung von Erythrocyten bewiesen.

[1] Journ. of the Americ. med. assoc. **89**, 753. 1927; zit. von *Seyderhelm*, l. c.

Daß nicht, wie angenommen wurde, die Ölsäure das wirksame Prinzip in der Ätiologie der perniziösen Anämie darstellt, habe ich[1] durch eingehende experimentelle Untersuchungen am Menschen und Hund dargetan.

Die Wurmgifte kommen aber ätiologisch nur für einen kleinen Teil der perniziösen Anämien in Betracht. Durch sehr zahlreiche Arbeiten der deutschen und ausländischen Literatur ist weiterhin auf die Produktion von Giften aus den Bakterien der Darmflora als Ursache schwerer Anämien hingewiesen worden. Das Überwuchern der Dickdarmflora im Magen und Dünndarm, die Produktion, Resorption, Wirkung ihrer Gifte sind als anämisierende Krankheitsursache zu betrachten.

Gewisse Darmbakterien (B. coli, Streptokokken u. a.) scheinen für hämolytische Anämieen pathogenetische Bedeutung zu haben, insofern, als sie hämolytische Körper produzieren.

Die Untersuchungen über anämisierend wirkende Gifte des Bakterienprotoplasmas, die Bakterienhämotoxine, beruhen auf den Untersuchungen *Ehrlichs*, welcher in Bouillonkulturen von Tetanusbacillen ein blutkörperchenlösendes Gift fand.

Die Mehrzahl der Darmbakterien enthält alkohollösliche Gifte, die auf verschiedene Blutarten eine verschiedene hämolytische Wirkung ausüben. Ihre chemische Analyse ergab, daß die wirksame Substanz den Fettsäuren zuzurechnen ist.

Das wichtigste Ergebnis aller dieser Versuche ist wohl, daß sich wahrscheinlich die Intoxikation bei der kryptogenetischen Form der perniziösen Anämie davon herleiten läßt, daß im Verdauungskanal qualitative Störungen oder quantitative Abweichungen des Fettumsatzes bestehen im Sinne einer pathologischen Absonderung hämolytisch wirkender Lipoidsubstanzen.

Aus vielen Beobachtungen geht hervor, daß die Lipoide im Haushalt des Körpers eine wichtige Rolle spielen, und Störungen des Lipoidstoffhaushaltes den im Darm vorhandenen und resorbierten Giften eine anämisierende Wirkung ermöglichen und so schwere Anämieen mitverschulden.

Die Tatsache, daß hämolytisch wirksame lipoide Körper im Magendarmkanal bei einer großen Zahl von gesundbleibenden Menschen vorkommen, kann natürlich nicht zu der Annahme führen, daß Magendarmlipoide keine Beziehungen zur Entstehung der Anämie haben. Es sind eben, um sie zur Krankheitsursache werden zu lassen, noch andere Faktoren unerläßlich.

Es müssen besondere Bedingungen erfüllt sein, um eine hämolytische Wirksamkeit der Gifte im Organismus zu ermöglichen. Entweder werden

[1] Klinische und experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Ankylostomiasis Blutgiftanämien. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **46**, H. 1—2, S. 180.

diese unter normalen Verhältnissen gar nicht oder in einem unschädlich gemachten Zustand resorbiert und gelangen nur bei den Menschen, welche eben an einer hämolytischen Anämie erkranken, unverändert in die Blutbahn, oder aber sie gelangen stets wirkungsfähig ins Blut, werden aber vom Blut selbst unschädlich gemacht und wirken nur dann, wenn das Blut diese Fähigkeit verloren hat.

Bezüglich der erstgenannten Möglichkeit war man früher der Meinung, daß wegen der Atrophie der Magen- und Dünndarmschleimhaut und des Fehlens eines Deckepithels die Resorption erleichtert sei, so daß man an eine erleichterte Resorption der sonst nicht resorbierten giftigen Substanzen denken konnte. Da man aber aus zahlreichen neueren Untersuchungen weiß, daß diese Atrophie sowie ein Epithelverlust in einigermaßen großem Umfang nicht besteht, darf eine erhöhte Resorption aus diesem Grunde nicht angenommen werden.

Man müßte also annehmen, daß in den Fällen, welche an perniziöser Anämie erkranken, die Giftstoffe im Darm anders umgesetzt werden als beim Normalen und so erst ihre Wirksamkeit entfalten können. Veränderungen der Darmschleimhaut bewirken, daß die Toxine nicht entgiftet die Schleimhaut passieren und in den Säftestrom gelangen.

Die zweite Möglichkeit wäre, daß die Gifte stets wirkungsfähig ins Blut gelangen, vom Blut aber gewöhnlich unschädlich gemacht werden, oder erst infolge bestimmter Schädigungen der Erythrocyten die Erkrankung bewirken können.

Für die Entstehung der Anämieen spielt, worauf ich schon früher nachdrücklich hingewiesen habe, die Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen eine ganz erhebliche Rolle. Es gibt zahlreiche Fälle, in denen die Giftresistenz eine normale oder eine erhöhte ist, es gibt aber auch Fälle, bei denen eine primär herabgesetzte Widerstandskraft der roten Blutkörperchen, also eine gewisse konstitutionelle, in manchen Fällen ererbte, familiäre Minderwertigkeit dieser Zellen den Blutgiften gegenüber nachgewiesen werden kann. Damit übereinstimmend haben auch französische Autoren zwischen erworbenem hämolytischem Ikterus und der kongenitalen (familiären) Form unterschieden. Diese Form mit verminderter Erythrocytenresistenz unterscheidet sich von den Formen mit erhöhter Resistenz häufig auch morphologisch.

Die Resistenz der roten Zellen ist wesentlich von ihrem Gehalt an Lipoiden abhängig, was auch therapeutisch wichtig ist.

Die Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten gegenüber den hämolysierenden Giften ist also sehr verschieden. Es scheint, daß die lipoide Hülle der roten Blutkörperchen sich auch im Laufe ihres Lebens verändert und so eine größere oder geringere Widerstandsfähigkeit der Zellen gegen die Giftwirkung bedingt werden kann.

Mehrere Arbeiten beschäftigen sich mit der Gewöhnung an gleich bleibende Giftdosen und kommen zu dem Schluß, daß es sich dabei un eine Resistenzvermehrung der roten Blutkörperchen gegenüber hämo lytisch wirkenden Substanzen handelt, bei welcher die lipoide Erythro cytenhülle eine Rolle spielt. Man hat diesen Zustand als Pachydermi der Erythrocyten bezeichnet. Mit dieser Resistenzvermehrung geht ein Vermehrung der Stromabestandteile der roten Blutkörperchen einhe so daß das nach vollzogener Hämolyse zurückbleibende Sediment de Erythrocytenstromata z. B. bei Phenylhydrazinanämie 10mal größe sein kann als bei normalem Blute. Auch eine Steigerung der Agglutina tionsfähigkeit wurde gleichzeitig mit der Resistenzerhöhung beobachtet Diese Stromavermehrung ist nicht nur ein biologischer Vorgang, son dern es spielt dabei auch eine Quellung der Stromata eine Rolle.

Die Entstehung perniziöser Anämien ist also als das Resultat de Zusammenwirkens mehrerer ursächlicher Faktoren aufzufassen, welch sowohl im einzelnen als auch in ihrem Zusammenwirken ganz verschiede sein können. Zuweilen („kryptogenetische" Fälle) sind diese Faktore unbekannt, zuweilen ist einer derselben (ein exogener) bekannt. De exogene Faktor kann die Bildung des krankmachenden Agens, ohn selbst Krankheitsursache zu sein, im Organismus veranlassen, d. h. eine bis dahin unwirksamen Faktor aktivieren. Dies müssen wir dann anneh men, wenn die perniziöse Anämie trotz Entfernung der bekannten exo genen Ursache nicht geheilt wird, sondern weiter besteht. Auch in de Fällen, wo durch Entfernung der exogenen Schädlichkeit eine Heilun erzielt wird, kann diese Schädlichkeit nur aktivierend gewirkt haben dann ist eben der zweite Faktor ein vorübergehender, und die eigentlich Krankheitsursache wird wieder inaktiv und verschwindet in manche Fällen ganz. Eine neue Einwirkung derselben exogenen Schädlichke führt dann in manchen Fällen von neuem eine Aktivierung herbei.

Die durch die genannten Faktoren ausgelösten Anämien müsse nicht den Charakter einer perniziösen Anämie tragen, sondern könne auch als gewöhnliche, sekundäre oder als atypische Formen hämolyt scher Anämie verlaufen. Ob daran das Fehlen des einen oder andere ätiologischen Faktors oder auch eine verschiedene Beschaffenheit, ei verschiedene Stärke, ein verschiedener Wirkungsmechanismus derselbe schuld sind, entzieht sich vorläufig unserer Kenntnis.

Wenn wir nun versuchen wollen, die Erfolge der Lebertherapie m dieser Lehre von der Entstehung der perniziösen Anämie in Einklang z bringen, so läßt sich folgendes sagen:

Eine reine Substitution von Aufbausubstanzen für die Erythrocyt oder von Stoffen, welche die Knochenmarksfunktion wiederherstelle ist möglich, vielleicht als mithelfender Faktor. Damit ist aber durcha nichts gegen die unumstößliche ätiologische Bedeutung der Giftwirku

bewiesen. Mit dieser ist die heilende Wirkung der Leber sehr wohl vereinbar, vielleicht als einer, wohl unspezifischen, entgiftenden, vielleicht als einer durch Wiederherstellung der normalen Darmepithelfunktion die Giftwirkung verhindernden Substanz (Vitamine), am ehesten vielleicht als eines die Giftfestigkeit der Erythrocyten erhöhenden Stoffes. Das letztere ließe sich mit der Anschauung der Entdecker der Lebertherapie in Einklang bringen.

Ich stelle mir die heilende Wirkung im wesentlichen so vor, daß mit der Leber den roten Blutkörperchen Stoffe zugeführt werden, welche zur Festigung ihrer lipoiden Hülle und Vermehrung der Stromabestandteile führen und ihnen so die nötige Widerstandsfähigkeit gegen Giftwirkungen verleihen.

Wenn so die *Heilkunst* auch einmal fördernd auf die experimentelle *naturwissenschaftliche Forschung* wirkt, so mögen auch diese Betrachtungen zeigen, wie wahr die programmatischen Gedanken sind, die *Friedrich Kraus* bei Beginn seiner Tätigkeit an der Berliner Klinik ausgesprochen hat und stets in seiner lehrenden, forschenden, heilenden Arbeit verwirklicht:

„Ärzte, deren ethische Erziehung nicht ausschließlich auf den Keim der edlen Beziehungen zwischen Helfer und Kranken, dieses allerdings vielleicht sittlichsten Verhältnisses unter Menschen, begründet, bei denen vielmehr auch die Freude, am Krankenbette tätig zu sein, zu einem lebendigen Bestandteil der Vernunft gemacht worden ist, Ärzte welche den ganzen Menschen sich zu eigen verlangen, werden beides leichter vereinigen — und auch dies würde die erwünschte organische Verbindung von Heilkunst und Wissenschaft fördern helfen!“

Schmerz und Schmerzbehandlung mit hochfrequenten Strömen.

Von
Prof. **Rahel Hirsch,** Berlin.

Ob es einen *Schmerzsinn* gibt, ist noch offene Frage. Für diesen spricht der objektiv nachweisbare Befund der *Anaesthesia dolorosa* bei *zentralen Schmerzen.*

Psychisch Kranke leiden häufig an qualvollen Schmerzen an Stellen, die, streng lokalisiert auf alle Reizquellen peripher angewendet, völlig unempfindlich sind. Diese *psycho*pathisch eingestellten Menschen zeigen alle erdenklichen Variationen auf dem *Schmerz*gebiete, sie sind die schwierigsten Patienten, bei denen oft genug alle Schulweisheit und Schulerfahrung auf ärztlicher Basis versagt: diesen Kranken hilft der „*Glaube*". Darauf beruht der unzweifelhafte Erfolg der Magnetopathen, das Handauflegen, wie die jetzt moderne Fernheilbehandlung, gleichviel ob der „Strahlensender" hier im Inland wohnt oder in Indien. Die Fernsendung der drahtlosen Telegraphie, vor allem der *Radio*verkehr mit seinen weltumspannenden Wellen, führt selbst intelligente, denkende Menschen dieser Art von Fernbehandlung zu.

So gibt es *Ischias*kranke mit ganz typischen Symptomen, bei denen die Störung aber vorwiegend auf psychopathischer Einstellung beruht, worauf *Friedrich Kraus* vielfach in seinen Vorlesungen, besonders den poliklinischen, nachdrücklich hingewiesen hat. Diesen Kranken hilft Alles und Alles versagt. Darauf beruht auch Erfolg und Mißerfolg mit der Kochsalzinjektion: Ausschlaggebend ist in diesen speziellen Fällen *nur die Persönlichkeit* des Arztes, und nicht die an sich einfache Technik. In meiner so langjährigen Tätigkeit an der II. Medizinischen Poliklinik des Charité-Krankenhauses konnte ich mich hiervon immer wieder überzeugen. Dabei sei betont, daß diese Ischiaskranke keineswegs Individuen waren mit der landläufigen Form der Hysterie oder sonst leicht erkennbarer psychopathischer Degeneration.

Dasselbe gilt von der *Trigeminus*-Neuralgie, wobei sich allerdings die *psychopathische* Komponente zumeist dokumentiert in der Komplikation mit Erscheinungen von „Tic" oder schweren Anfällen von Krämpfen in der betroffenen Gesichtshälfte.

Für die Prognose ist dies überaus wichtig, denn während die *reinen Formen der Trigeminus-Neuralgie* mit unserer modernen Apparatur der Elektromedizin in relativ kurzer Zeit *heilbar* sind, zeigt die Erfahrung, daß gerade diese Schmerzattacken bei *psychopathischer* Basis aller Behandlung gegenüber refraktär bleiben: Nur die *seelische* Einstellung dem Heilkünstler gegenüber hilft.

Auf diese Dinge sei deshalb besonders hingewiesen, weil man vielfach in weiten Ärztekreisen in der modernen Elektrotherapie nur eine wissenschaftlich-technische Form von *Suggestionstherapie* sieht. Wäre dies der Fall, dann würde man doch gerade bei diesen Psychopathen mit der Anwendung hochfrequenter Ströme sehr gute Erfolge erzielen. Wie die jahrelange Erfahrung mir bewiesen, ist davon keine Rede, im Gegenteil der zentrale ,,Seelen''schmerz, gleichviel wohin lokal projiziert, ist der Behandlung mit hochfrequenten Strömen unzugänglich.

Von wesentlicher Bedeutung ist nun, daß gerade bei den *Schmerzen auf Organbasis,* wie bei den an *Tabes dorsalis* leidenden Kranken, *Heilung, Dauerheilung* mit Hilfe der *hochfrequenten Ströme* erzielt werden kann. Zunächst ist dieser Kranke — ebenso wie der Psychopath — den Strömen gegenüber absolut unempfindlich. An den so schmerzhaften Stellen wird auch die stärkste Funkenübertragung gar nicht wahrgenommen: der Kranke ist erstaunt über die Wirkung auf normale Körperstellen. Die *lanzinierenden Schmerzen,* wie ,,*Kribbeln* und *Ameisenlaufen*'', der oft so qualvolle *Gürtelschmerz,* alle diese typisch klassischen Symptome der Erkrankung an Tabes dorsalis sind durch die moderne Behandlung mit *Diathermie,* kombiniert mit lokaler *unipolarer Hochfrequenz,* mit großer Apparatur, mit welcher man abstufbar *Hitze* erzeugen kann, mit Dauererfolg zu bekämpfen. Daß man vorsichtig bei der Behandlung sein muß, liegt im Wesen der Art der Technik nicht nur begründet, sondern auch in diesen speziellen Fällen naturgemäß in der Erkrankung der Analgesie, Thermanästhesie, Elektroanästhesie.

Es ist überaus instruktiv, beobachten zu können, wie ganz allmählich mit dem Erwachen der Empfindung für die hochfrequenten Ströme, alle übrigen Empfindungsqualitäten rege werden, und damit die *subjektive* Schmerzempfindung nachläßt und ganz verschwindet.

In neuester Zeit wendet man gegen die intensiven Schmerzen der Kranken mit *Tabes dorsalis* die *Malaria*behandlung an. Da im allgemeinen kaum bekannt sein dürfte, welch gute Erfolge bei diesen bedauernswerten Kranken mit Gürtelschmerz usw. mit *hochfrequenten Strömen* zu erzielen sind, sei nachdrücklich hiermit darauf hingewiesen.

Die Bedeutung der nervösen Regulationen des Kohlehydratstoffwechsels für die Entstehung der Zuckerkrankheit.

Von
Erich Leschke, Berlin.

In der geschichtlichen Entwicklung unserer Kenntnisse über die Entstehung der Diabetes insipidus und melitus besteht ein bemerkenswerter Parallelismus. Die grundlegende Entdeckung stoffwechselregulierender Hirnzentren durch *Claude Bernard* (1855) hat bis vor kurzem weder für die klinische Pathologie der Wasser- noch der Zuckerharnruhr Bedeutung erlangt. *Kahlers* Versuch (1886) die „dauernde Polyurie als cerebrales Herdsymptom" aufzufassen — bedingt durch eine Schädigung des verlängerten Marks — ist ebenso fruchtlos geblieben wie der Hinweis von *M. Loeb* (1884) auf die Häufigkeit der Zuckerausscheidung bei Geschwülsten der Hypophyse. Auch die wichtige Feststellung der Wasser- und Zuckerausscheidung nach Zwischenhirnstich durch *Aschner* (1912) hat zunächst keine klinische Auswertung gefunden. Die Entdeckung des Pankreasdiabetes und ihre Krönung durch die Gewinnung des Insulins rückten die endokrine Bedingtheit der Zuckerkrankheit derart in den Vordergrund, daß die primäre pankreatogene Entstehung derselben gesichert erschien.

1920 hatte ich die Bedeutung des Zwischenhirns für die Entstehung der Zuckerkrankheit durch klinische und histologische Untersuchungen zu begründen versucht. Die auf dem Dresdner Kongreß gezeigten histologischen Präparate des Zwischenhirns von Diabetikern zeigten Veränderungen an der Basis und an den Seiten des 3. Ventrikels. In den folgenden Jahren haben *Brugsch*, *Dresel* und *Lewy* in allen zur Obduktion gelangten Fällen Veränderungen im Streifenhügel gefunden, die sie dazu geführt haben, „neben dem anerkannten Typ des Pankreasdiabetes von dem Typ der palaostriären Zuckerharnruhr zu sprechen." Erst neuerdings ist im Wiener Neurologischen Institut unter *Spiegel* die Untersuchung der Zwischenhirnbasis wieder aufgenommen worden mit dem Ergebnis charakteristischer Veränderungen in der retroinfundibulären Region. Folgende Tatsachen sichern die *Bedeutung der zentralen nervösen Regulation für die Entstehung der Zuckerkrankheit:*

I.

Ein nervöser Regulationsmechanismus für den Kohlehydratstoffwechsel existiert. Er arbeitet physiologisch und pathologisch durchaus analog demjenigen für den Wasserhaushalt. Stichverletzungen in das verlängerte Mark oder Zwischenhirn führen je nach der Lokalisation zu Zucker- oder Wasserausscheidung oder beidem. Stichverletzung der Streifenhügel führt zum Anstieg des Blutzuckers, Ausschaltung derselben zur Einstellung eines höheren Blutzuckerspiegels. (*Dresel*). Dasselbe ist nach völliger Ausschaltung der zentralen Regulation durch Enthirnung oder Köpfung der Fall (*Leschke* und *Betty Finkelstein*).

Das Zwischenhirn reguliert den Blutzucker in der Weise, daß es je nach Bedarf *die Insulinabgabe des Pankreas hemmt oder steigert* und dadurch den Aufbau und die Abgabe des Glykogens in der Leber und den Zuckerverbrauch in den Organen reguliert (*Leschke* und *Betty Finkelstein*). Alimentäre und intravenöse Zuckerzufuhr führt zunächst zum Anstieg des Blutzuckers, diese wiederum regulatorisch zu einer Senkung unter die Norm durch parasympathische Erregung und sympathische Hemmung (*Dresel*).

Sinkt die Konzentration des Blutzuckers durch Blutverdünnung (*de la Paz*) oder Insulininjektionen (*Houssay*, *Lewis* und *Molinelli*) unter die Norm, so regt dieses Zentrum die Zuckerbildung dadurch an, daß es über die Nervi splanchnici — ebenso wie beim Zuckerstich — die Adrenalinsekretion der Nebennieren und dadurch die Glykogenolyse und Zuckerabgabe der Leber fördert. In analoger Weise allerdings biphasisch mit zwei entgegengesetzten Perioden von Hyper- und Hypoglykämie wirkt alimentäre Zuckerzufuhr (*E. Geiger*, *O. Loewi*, *Häusler* und *Dietrich*, *Leschke* und *Finkelstein*).

Endlich wird Ansatz und Verbrauch des Glykogens im Muskel (nicht in der Leber) vom Nervensystem direkt reguliert (*E. Wertheimer*). Die Wirkung des Zuckerstichs in das verlängerte Mark oder Zwischenhirn stellt sich nach unveröffentlichten Untersuchungen, die ich gemeinschaftlich mit Fräulein Dr. *Betty Finkelstein* ausgeführt habe, folgendermaßen dar:

Durch den Zuckerstich wird die Insulinabgabe des Pankreas gehemmt, dagegen die Glykäminabgabe der Leber gesteigert. Nach Splanchnicusdurchschneidung oder Entnervung der Nebennieren ist das nicht mehr der Fall.

Die Zuckerzehrung der roten Blutkörperchen nimmt nach dem Zuckerstich im Blut der Pankreasvene, bzw. Pfortader, stärker ab als im peripheren Blut, infolge der hier sich zuerst bemerkbar machenden Hemmung der Insulingabe. Meist nimmt die Zuckerzehrung noch weiter ab im Blut der Lebervene, infolge der Glykäminabgabe von seiten der Leber, welche die Zuckeraufnahme der roten Blutkörperchen ihrerseits hemmt.

Insulinmangel und Glykäminzunahme wirken also im gleichen Sinne hemmend auf die Zuckerfixation an die Zellstrukturen.

Bellafolin und Ergotamin haben auf die Wirksamkeit des Zuckerstichs keinen Einfluß und heben auch dementsprechend die Veränderungen der Insulin- und Glykäminabgabe nicht auf. *Die Wirkung des Zuckerstichs zeigt sich zunächst in der Erhöhung des Blutzuckers der Pfortader und noch stärker der Lebervene.* Der Zuckergehalt übertrifft hier den des Herzblutes der linken Kammer und des peripheren Venenblutes um ein Beträchtliches.

Bei *Ausschaltung der zentralen Regulation* durch Enthauptung ohne Blutverlust und mit künstlicher Atmung und Erwärmung (Versuche an dekapitierten Katzen) steigt der Blutzucker ähnlich wie beim Zuckerstich, wenn auch nicht so stark, in der ersten Stunde, um dann etwas abzusinken. Auch hier findet sich die verminderte Zuckerzehrung. Intravenöse Injektion von Adrenalin steigert nach Dekapitation nur mäßig Blutdruck und Blutzucker bei weiterem Absinken der Zuckerzehrung. *Durchschneidung der Splanchnici* beim Hunde führt zu einer bleibenden Blutdrucksenkung von 120 auf 60 mm Hg, während der Blutzucker auf seinem normalen Niveau bleibt. Dagegen *reagieren Tiere mit durchtrenntem Splanchnicus schwächer auf Adrenalin als normale.* Sowohl die Blutdruck- wie die Blutzuckersteigerung ist nur eine geringe, obwohl der Angriffspunkt der Adrenalinwirkung doch ein peripherer ist. *Durch die Splanchnicusausschaltung wird das Gleichgewicht im vegetativen System zugunsten des Vagus so stark verschoben,* daß sogar die Adrenalinwirkung dadurch erheblich gedämpft wird.

Es würde widerspruchsvoll sein, wollte man annehmen, daß dieser nervöse Regulationsmechanismus für den Kohlehydratstoffwechsel in der klinischen Pathologie keine Rolle spielen würde, im Gegensatz zu allen anderen Regulationsmechanismen — z. B. des Wärmehaushalts des Wasser-, Mineral-, Eiweiß- und Fettstoffwechsels, deren Störungen für die Entstehung von Fieber, Wasserharnruhr, Salzretention, Fettsucht und Abmagerung so bedeutungsvoll sind.

II.

Zuckerausscheidung finden wir bei den gleichen Erkrankungen des Zwischenhirns und seiner Umgebung, die auch zu Diabetes insipidus oder zu Fettsucht führen. Bei der *Akromegalie* sehen wir in den meisten Fällen Störungen der Blutzuckerregulation bei Belastungsproben und sogar in fast der Hälfte der Fälle (42%) dauernde oder alimentäre Zuckerausscheidung (*Loeb, Borchard, Falta, von Noorden, Leschke*). Das gleiche gilt für andere Hypophysengeschwülste (*Loeb, Sainton, Rol, Link, Rosenthal* und andere).

Ferner finden wir bei der basalen *syphilitischen Hirnhautentzündung* ebenso häufig Zuckerausscheidung wie Polyurie (*Oppenheim*, *Nonne*, *Leschke*). Das gleiche gilt für Schädelverletzungen, apoplektische Insulte, encephalitische und arteriosklerotische Erweichungsherde. Bei einem solchen Herd im Streifenhügel beobachtete *Lépine* eine dauernde Zuckerausscheidung von über 4% bei 2—3 Liter Harn. Vorübergehende Zuckerausscheidung bis zu 7% mit Polyurie von 5 Litern und andere Störungen der sympathischen Innervation (Migräne, Halbseitenschwitzen) nach Kopfverletzung habe ich beobachtet.

III.

Ebenso wie der Diabetes insipidus erweist sich auch der Diabetes melitus bei genauerer Prüfung meist nicht als die einzige, sondern nur als *das hervorstechendste Symptom einer plurivegetativen Regulationsstörung.* (Ich verweise auf meine Darstellung der plurivegetativen Regulationsstörung und derjenigen des Kohlehydratstoffwechsels im Handbuch der inneren Sekretion Band III, Seite 1085 und 1151.)

a) Die *Kombination von Glykosurie und Polyurie* ist sehr häufig und kann keinesfalls allein durch die Notwendigkeit vermehrter Wasserausscheidung zur Bewältigung der Zuckerausscheidung erklärt werden, da der Diabetiker ebenso wie der Normale seinen Harn sehr wohl konzentrieren und sogar Zuckerkonzentrationen bis über 10% erreichen kann.

Wie häufig eine solche Polyurie ist, geht aus der bekannten Aufstellung von *Naunyn* hervor, nach der ungefähr soviel Liter Urin ausgeschieden werden als der Harn Zuckerprozent enthält. Nun gibt es aber viele Diabetiker, die 3—5% Zucker bei normaler Harnmenge ausscheiden, und man hat dieses Verhalten sogar als Diabetes decipiens bezeichnet, während es doch viel richtiger ist, dieses Verhalten der Konzentrationsfähigkeit als das normale und die Polyurie als eine *komplizierende Regulationsstörung des Wasser*haushaltes zu betrachten.

Brugsch hat 1916 mit Recht darauf hingewiesen, daß die Polyurie beim Diabetes, welche die *Naunyn-Noorden*schen Durchschnittszahlen übersteigt, etwas Besonderes und vom Pankreas Unabhängiges ist. Er glaubte damals diesen Typus mit Polyurie in organätiologischer Beziehung als „hypophysären Typ“ dem „insulären Typ“ gegenüberstellen zu müssen. Seine klinischen Beobachtungen und Überlegungen behalten ihren Wert, auch wenn wir sie heute nicht (oder nicht nur) auf die Hypophyse, sondern auf das Zwischenhirn beziehen.

Stellt man *Wasser- und Konzentrationsversuche* bei Diabetikern an, so findet man häufig überschüssige Wasserausscheidung und verminderte Konzentrationsfähigkeit. Die letztere wird allerdings bei der gewöhnlichen Prüfung des spezifischen Gewichtes leicht über-

sehen, da der Zuckergehalt das spezifische Gewicht stark erhöht. Man muß deshalb den Zuckergehalt entweder rechnerisch vom spezifischen Gewicht subtrahieren oder den Zucker durch Vergärung entfernen oder mindestens Kochsalz und Harnstoff prozentual bestimmen. Bei dieser Art des Vorgehens habe ich im Durstversuch bei vielen Diabetikern eine *mangelnde Konzentrationsfähigkeit* des Harns und sogar einen *Anstieg der festen Bestandteile im Blut gefunden*, also ein prinzipiell gleiches Verhalten wie bei Diabetes insipidus.

b) Durch diese Feststellung einer Regulationsstörung auch des Wasser- und Mineralhaushaltes bei Diabetikern erscheinen uns auch manche alten klinischen Beobachtungen in einem neuen Lichte und gewinnen neue Bedeutung. Das gilt z. B. für die schon von *Naunyn* beobachteten starken *spontanen Gewichtsschwankungen der Diabetiker*, die ich jedoch nicht mehr auf eine Funktionsschädigung der Niere durch die Zuckerausscheidung beziehen kann, wie das allgemein bis heute noch geschieht. Eine solche Funktionsstörung kommt zwar tatsächlich in manchen schweren Fällen vor, worin ich *Snapper* zustimme, und kann sogar zur Todesursache werden. Niemals aber kann sie, noch dazu in den leichteren Fällen, in denen man sie überdies in keiner Weise feststellen kann, verantwortlich gemacht werden für die charakteristischen Schwankungen, wie wir sie nur bei zentralen Regulationsstörungen sehen.

Hierzu gehört auch der Befund der *Wasserabnahme im Blut* und der Anreicherung von Trockensubstanz, den schon *v. Jaksch* 1893 erhoben, sowie die *Gewebsaustrocknung* infolge Wasserverlustes in der Leber, den Muskeln und dem Unterhautzellgewebe, die schon *Rumpf* 1902 festgestellt hat.

c) Die *Veränderungen des Mineralstoffwechsels* sind neuerdings besonders von *Meyer-Bisch* und *O. Klein* untersucht worden. Auch ich habe diese Frage im Zusammenhang mit den übrigen Regulationsstörungen in den letzten 10 Jahren in allen einschlägigen Fällen verfolgt. Das übereinstimmende Ergebnis dieser Untersuchungen ist das Eintreten einer *im Gegensatz zur Bluteindickung stehenden relativen Kochsalzverarmung*, die sich vor allem im verminderten Chlorgehalt des Blutes und des Harnes und der Chlorretention der Muskulatur zeigt. Diese Veränderungen des Chlorstoffwechsels können sogar praktische *prognostische Bedeutung gewinnen, insofern als sie Verschlechterungen des Zuckerleidens parallel, zuweilen sogar etwas vorangehen.* Plötzliches Absinken der Chlorkonzentration im Urin ist nicht selten ein warnender unmittelbarer *Vorbote des Koma.*

d) *Änderungen der Blutdruckregulation* sind bei Diabetikern zweifellos häufiger als bei anderen Patienten. Bei meinem Material finde ich einen Blutdruck über 140 mm Hg im 4. Dezennium in 8%, im 5. in 25%

der Fälle. *Maranon* fand noch höhere Werte, und zwar 17% und 46%. Eindrucksvoller als die statistische Zusammenstellung ist die *klinische Beobachtung von gleichzeitigem Zusammenfallen erhöhten Blutzuckers bei vielen Hypertonikern* und ebenso *erhöhten Blutdruck bei Diabetikern.* Unlängst hatte ich Gelegenheit bei 2 Fällen von gleichzeitiger Hypertonie und leichtem bis mittelschweren Diabetes das Gehirn zu untersuchen. Der eine Fall betraf eine 52jährige Dame, die außerdem in der letzten Lebenszeit an den furchtbarsten zentralen Schmerzen litt, die selbst auf Morphium kaum reagierten. Sie starb an einer Lungenentzündung. Meine Diagnose auf Blutungen im Streifen- und Sehhügel wurde durch die Obduktion insofern bestätigt, als diese Blutungen vorhanden und sogar in den rechten Seitenventrikel durchgebrochen waren. Außerdem fand sich eine kirschkerngroße Rundzellengeschwulst (Gliosarkom) im rechten Striatum.

Der 2. Fall betraf einen seit 10 Jahren in meiner Behandlung stehenden 63jährigen Herrn mit Diabetes, Hypertonie und einer seit Jahrzehnten stationären Tabes. Er starb an Lungenkrebs. Auch hier fanden sich Zelldegenerationen und Gefäßveränderungen in beiden Streifenhügeln.

e) Auch die altbekannten *Veränderungen des Fettstoffwechsels* bei Diabetes erscheinen uns im Rahmen der vegetativen Regulationsstörungen in einem neuen Licht. Könnte man den Diabète maigre noch unmittelbar auf die Unterernährung beziehen, obwohl auch hier in vielen Fällen zentrale Regulationsstörungen des Fettstoffwechsels vorliegen, so weist die Paradoxie der so häufigen *Kombination von Fettsucht* und *Diabetes* unmittelbar auf eine *kombinierte Regulationsstörung* hin. Der Fettsucht wie der Zuckerkrankheit gemeinsam ist die ungenügende Verwertung der Kohlehydrate. Im ersten Fall werden sie unverbrannt in die Fettdepots abgeschoben, im 2. Fall durch den Harn ausgeschieden. Auch in der klinischen Pathologie der Zwischenhirnerkrankungen finden wir im Anschluß an Verletzungen, Geschwülste und besonders auch bei tertiärer Syphilis nicht selten gleichzeitig Fettansatz und gesteigerten Blutzucker mit oder ohne manifester Zuckerausscheidung.

IV.

Ohne die übergeordnete Bedeutung der nervösen Regulation wäre auch der lang bekannte Einfluß *seelischer Momente* auf die Stoffwechsellage des Diabetikers schwer verständlich. Schon bei Versuchstieren finden wir bei Affekten, z. B. bei der Fesselung, Zuckerausscheidung. Jeder Arzt weiß, daß die Zuckerausscheidung seiner Diabetiker von seelischen Erregungen beeinflußt wird und z. B. bei Geschäftsleuten oft ein getreues Spiegelbild des Geschäftsgangs ist.

V.

Die Annahme einer primär pankreatogenen Entstehung des Diabetes is
immer unbefriedigend gewesen. Mit Recht schreibt *Brugsch*: „Die insu
läre Theorie des Diabetes befriedigt uns klinisch nicht völlig". Di
anatomischen Veränderungen des Pankreas sind in ihrer Art und Intensi
tät so wechselnd und oft auch so geringfügig, daß man es immer al
unmöglich empfunden hat, den menschlichen Diabetes mit dem experi
mentellen Pankreas diabetes zu identifizieren. Gerade aus dem Tier
experiment wissen wir, daß *ein Zehntel der Bauchspeicheldrüse genüg*
um das Auftreten von Diabetes zu verhindern. *Soviel ist aber in de*
meisten Fällen von Diabetes, selbst im Tode, noch vorhanden.

Keinesfalls finden wir einen Parallelismus zwischen der Schwere de
Diabetes und den anatomischen Veränderungen am Pankreas, wie wi
ihn bei anderen primär endokrinen Erkrankungen, z. B. der Schild
drüse und Nebenniere, sehen.

Das Pankreas selbst der im Koma verstorbenen Diabetiker enthä
immer noch genug Insulin, um das Leben für Tage und selbst Wochen z
erhalten. Warum kommt dieses Insulin nicht in den Kreislauf? Di
von uns gefundene Hemmung der Insulinabgabe in das Blut der Pan
kreasvene nach Zuckerstich spricht im Verein mit der retrograde
Degeneration des vegetativen Oblongatakerns nach Pankreasexstir
pation dafür, daß auch *die Insulinabgabe des Pankreas nervös regulier*
wird, *ebenso wie die Adrenalinabgabe der Nebennieren und die Glykämin*
abgabe der Leber.

Aus diesen Gründen glaube ich, daß wir berechtigt sind, *den typi*
schen Diabetes melitus seinem ganzen Charakter und Verlauf nach al
eine zentral-vegetative Regulationsstörung des Kohlehydratstoffwechsel
aufzufassen.

Beitrag zur Stellung der Leber im Fettstoffwechsel.

Von
Prof. **Karl Retzlaff.**

Die Beteiligung der Leber am intermediären und resorptiven Fettstoffwechsel ist seit langer Zeit Gegenstand größten Interesses. Für den inneren Fettumsatz ist ihre Mitwirkung durch die Arbeiten besonders von *Lebedeff* und *Rosenfeld* festgestellt, die nachwiesen, daß bei experimenteller Vergiftung mit Phosphor, Arsen usw. das Fett aus den Fettlagern in die geschädigte Leber einwandert. Ferner zeigen auch die sich vor allem an *Embdens* Namen knüpfenden Untersuchungen über die Bildung der Acetonkörper die Bedeutung der Leber für die innere Umsetzung der Fette.

Daß der Leber auch bei der Resorption des Nahrungsfettes aus dem Darm ein gewisser Teil direkt zufließt, ist anzunehmen aus dem Umstand, daß man aus dem Pfortaderblut Fettstoffe (Elaine) extrahieren kann und daß *Fischler* mit Chylus gefüllte, längs der Pfortader zur Leber verlaufende Lymphgefäße beobachtet hat. Auch die Versuche von *Joannovicz* und *Pick* machen es sehr wahrscheinlich, daß Fett durch das Pfortaderblut direkt zur Leber transportiert wird und dort wenigstens vorübergehend nachweisbar ist. Sie fütterten Tiere mit Lebertran, der durch ein hohes Jodbindungsvermögen ausgezeichnet ist, und fanden danach im Leberfett dieser Tiere eine sehr hohe Jodzahl im Gegensatz zu anderen Tieren. Nach Ableitung des Portalblutes durch Ecksche Fistel fand sich der Unterschied zwischen mit Lebertran gefütterten und nicht gefütterten Tieren nicht. Auch die Beobachtung *Fischlers*, daß bei Eckfisteltieren das Blutserum nach Fettmahlzeit nicht oder nur in geringerem Grade als sonst chylös getrübt ist, muß in diesem Zusammenhang erwähnt werden.

Ich habe nun zusammen mit *D. Tagawa*, der an anderer Stelle ausführlich über diese Untersuchungen berichten wird, den Fettgehalt vor und hinter der Leber im Blute der Pfortader, Lebervene und Vena cava beobachtet. Die Fettbestimmungen wurden nach der nephelometrischen Methode von *Bloor* ausgeführt. Wir entnahmen an nüchternen Hunden (nach 2tägigem Hungern) das Blut der genannten Venen, legten dann eine Ecksche Fistel an und untersuchten, mehrere Wochen

darauf, nachdem die Tiere sich von der Operation einigermaßen erhol
hatten, sowohl nüchtern als auch nach Fütterung in derselben Weis
den Fettgehalt des Blutes.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die im einzelnen gut überein
stimmten, sind nun kurz folgende:

An 19 nüchternen (nach 2tägigem Hungern) Hunden fand sich de
Fettgehalt folgendermaßen:

Im Blut der			In Vena hepatica mehr als	
Vena hepatica g-%	Vena portae g-%	Vena cava g-%	in Vena portae %	in Vena cava %
0,539	0,448	0,469	20,3	16,4

Bei den nüchternen Hunden war also der Fettgehalt des Blute
hinter der Leber um 20% höher als vor der Leber. Nachdem dann da
Lebervenenblut den Körperkreislauf passiert hat, ist der Fettgehal
in der Vena cava um 16,4% kleiner als nach dem Austritt des Blute
aus der Leber, aber noch etwa 3% höher als im Portalblut.

Es geht also offenbar aus diesen Zahlen hervor, daß das Mehr an
Fett im Lebervenenblut nicht etwa im Blut zirkulierendes, mit de
Leberarterie herangeführtes Fett ist, sondern daß es aus mindesten
vorübergehend in die Leber eingelagertem Fett stammen muß.

Die Nüchtern-Untersuchungen am Eckfistelhund ergeben im wesent-
lichen dasselbe Resultat, nur sind hier — als Zeichen einer gewisse
Mitgenommenheit durch die Fistel — die absoluten und prozentuale
Fettzahlen geringer. Es fand sich

In Vena hepatica	Vena portae	Vena cava	In Vena hepatica mehr als	
g-%	g-%	g-%	in Vena portae %	in Vena cava %
0,422	0,401	0,400	5,24	5,49

Für die Fütterungsversuche wurde den Eckfistelhunden, nachdem
sie sich von der Operation einige Wochen erholt hatten, 2 Tage vor de
Untersuchung eine verschiedenartige Kost verabfolgt. Die Durch-
schnittsresultate der Fettuntersuchung finden sich in folgender Tabelle.

	Fettgehalt im Blut der			In Porta mehr als in Hepatica	In Hepatica mehr als in Cava	In Porta mehr als in Cava
	Vena hepatica g-%	Vena portae g-%	Vena cava g-%	%	%	%
Fleischfutter	0,484	0,523	0,457	8,1	5,80	14,3
Kohlehydratfutter . .	0,460	0,486	0,433	5,7	6,24	12,2
Fett-Fleisch	0,548	0,591	0,495	7,9	10,70	19,4

Wir sehen also, daß bei Nahrungszufuhr die Verhältnisse sich im Gegensatz zum nüchternen Zustand sehr ändern. Je nach der Art der Nahrung überwiegt der Fettgehalt des Pfortaderblutes um 6—8% den des Lebervenenblutes, es steigt also der Fettgehalt des Pfortaderblutes nach Nahrungszufuhr gegenüber dem Nüchternwert um mindestens 25% an. Auch aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß das Blut nach dem Austritt aus der Leber bis zur Vena cava (in Höhe der Nieren etwa) bei der Passage durch die Körpergewebe infolge Abwanderns von Fett in die Gewebe an Fettgehalt verliert, in vorliegenden Versuchen um 6—10%, am meisten bei vorwiegender Fettfütterung. Der Unterschied im Fettgehalt zwischen Pfortader- und Cavablut ist bei Fütterung ungleich größer, und zwar zuungunsten des Cavablutes, als bei den Nüchtern-Untersuchungen.

Vorliegende Untersuchungen zeigen also, daß bei der Fettresorption ein Fettfluß direkt zur Leber erfolgt. Das Pfortaderblut belädt sich dabei gegenüber dem Nüchterngehalt mit 25% Fett und mehr. Wieviel allerdings dieses Pfortaderfett als Anteil an dem gesamten resorbierten Fett ausmacht, läßt sich aus diesen Untersuchungsresultaten nicht ermessen. Immerhin kann es durch die permanente Resorption ein in Betracht kommender Anteil sein.

Experimentaluntersuchungen zur Frage der Uricolyse.

Von

Priv.-Doz. Dr. med. et phil. **Julius Rother.**

Die Frage nach dem Vorhandensein einer uricolytischen Fähigke menschlicher Gewebe ist heute noch nicht entschieden. Als Gegenargu ment dient vor allem der Umstand, daß es bisher nicht gelungen is in vitro eine Harnsäurezerstörung durch menschliches Gewebe nach zuweisen, während entsprechende Versuche mit Geweben verschiedene Tiere, namentlich des Hundes, stets eine umfangreiche Harnsäureze störung ergeben hatten.

Sieht man sich die Versuchsanordnungen der früheren Autoren an die zu einem ablehnenden Urteil über die Uricolyse beim Menschen ge kommen waren, so erkennt man, daß der damaligen Harnsäurebestim mungsmethodik nach den eigenen Aussagen von *Wiechowski* ein Fehle von etwa 20% anhaftete. Unter diesen Umständen war es nicht seh wahrscheinlich, daß ein etwa vorhandenes geringes Ausmaß an Harn säurezerstörung hätte aufgedeckt werden können. Es erschien deshal lohnend, das Problem unter Verwendung empfindlicherer inzwischen zu Verfügung stehender analytischer Verfahren erneut aufzugreifen, und zwa mittels einer Versuchsanordnung, die störende Nebeneinflüsse eliminierte

Von dem mit Phosphatpuffer $p_H = 7$ versetzten Gewebsbrei wurde zwei gleiche Teile zur selben Zeit in ein Wasserbad von 38° gebracht Zur ersten Portion wurde eine genau abgemessene Menge einer frisc bereiteten, neutral reagierenden Lösung von Harnsäure in 0,1 pro Natronlauge hinzugefügt. Darauf wurden beide Portionen 1 Stunde lan im Wasserbade mechanisch geschüttelt. *Nach Beendigung des Schütteln wurde auch zu der zweiten (Kontroll-) Portion ebensoviel von der Harn säurelösung zugesetzt, wie zu der ersten Portion vor dem Schütteln gegebe worden war.* Nun wurden beide Portionen in völlig gleicher Weise weite behandelt, nämlich mit Natriumwolframat und $^2/_3$-n Schwefelsäure en eiweißt und nach einer neueren Vorschrift *Folins* unter Zusatz vo Lithiumsulfat und Natriumcyanid und mit Verwendung eines molybdän frei gemachten Phosphorwolframsäurereagenzes colorimetrisch auf Harn säure ausgewertet. Daß Phosphatpuffer allein bei einstündigem Schü teln die Harnsäure nicht angreift, wurde wiederholt festgestellt.

Eine während des Schüttelns stattgefundene Harnsäureverminderu mußte bei diesem Verfahren darin zum Ausdruck kommen, daß d

Harnsäuregehalt in der ersten Portion kleiner ausfiel als in der zweiten. *Die ermittelte Differenz darf in vollem Umfange auf Verminderung der Harnsäure bezogen werden,* denn störende Einflüsse irgendwelcher Begleitfaktoren (Adsorption von Harnsäure am Eiweißkoagulum bei der Enteiweißung oder Anwesenheit fremder, die Phosphorwolframsäurereaktion ebenfalls gebender Substanzen im Filtrat nach der Enteiweißung) müssen notwendigerweise in beiden Portionen gleich groß ausfallen und sich demnach bei Ermittelung der Differenz herausheben.

In Vorversuchen wurde sichergestellt, daß die angegebene Versuchsanordnung die bekannt hohe uricolytische Fähigkeit der Hundeleber deutlich in Erscheinung treten ließ (die zugesetzte Harnsäuremenge verschwand restlos). Versuche an Meerschweinchenmuskeln ergaben ein weitaus geringeres Ausmaß an uricolytischer Wirkung, etwa von der Größenordnung wie die bei menschlichen Organen ermittelte. Nur über diese Versuche sei nachstehend genauer berichtet.

In den Besitz lebensfrischer menschlicher Gewebe gelangte ich durch das Entgegenkommen der chirurgischen Klinik der Charité (Geh. Rat *Hildebrand* †).

Es ergab sich in allen Versuchen eine deutliche Differenz zuungunsten der Portionen, bei denen die Harnsäure vor dem Schütteln im Thermostaten zugesetzt worden war. Diese Differenz war stets erheblich, in den meisten Fällen um ein Vielfaches größer als die Abweichungen der einzelnen unter sich befriedigend übereinstimmenden Parallelbestimmungen. Die geschilderte Methode hat sich also für die Aufdeckung einer durch die Gegenwart menschlicher Gewebe bedingten Verminderung zugesetzter Harnsäure als geeignet erwiesen (vgl. Tabelle).

Nr.	Menschl. Gewebsart	Gewebsmenge frisch	Zugesetzte Harnsäure	Colorimetr. Harnsäurewert bei Zusatz der Harnsäure		Demnach Harnsäure verschwunden
				vor	nach	
				Schütteln i. Thermostat.		
		g	mg	mg	mg	mg
1	Muskel	2,0	3,22	2,85	3,39	0,54
2	„	2,0	3,84	2,97	3,32	0,35
3	„	3,0	5,93	4,94	5,60	0,66
4	„	3,0	7,06	5,88	6,88	1,00
5	„	4,0	7,19	5,81	6,24	0,43
6	„	4,0	7,80	6,18	6,99	0,81
7	„	4,0	6,13	5,54	6,18	0,64
8	„	20,0	50,00	39,70	43,85	4,15
9	„	25,0	50,00	43,90	47,80	3,90
10	„	25,0	60,00	48,90	52,80	3,90
11	Leber	1,9	3,98	3,04	3,72	0,68
12	„	2,0	3,84	2,89	3,74	0,85
13	Niere	2,0	3,93	3,25	3,49	0,24

Aus den ersten 7 Versuchen, die mit geringeren Muskelmengen (2 bis 4 g) durchgeführt wurden, berechnet sich für je 2 g Muskel ein durchschnittliches Verschwinden von 0,44 mg Harnsäure. Die Versuche 8—10 wurden mit größeren Muskelmengen angesetzt (20—25 g) und ergaben ein Verschwinden von durchschnittlich 4 mg Harnsäure für je 20 g Muskel, was in einem befriedigenden Verhältnis zu den ersten 7 Versuchen steht.

Zusammenfassung: Sämtliche untersuchten tierischen und menschlichen Gewebe zeigten in vitro die Fähigkeit, von zugesetzter Harnsäure einen Anteil zum Verschwinden zu bringen.

Die bekannte und mit der in dieser Arbeit benutzten Methode bestätigte hochgradige uricolytische Fähigkeit der Hundeleber teilt das menschliche Lebergewebe nicht, vielmehr findet hier nur ein bescheidenes Ausmaß von Harnsäureverminderung (0,78 mg pro 2 g Gewebe) statt.

Noch geringer, aber in allen Versuchen ausnahmslos nachweisbar ist die dem Muskelgewebe eigene Uricolyse. Sie hält sich beim Meerschweinchenmuskel und beim Menschenmuskel in derselben Größenordnung (0,39 bzw. 0,44 mg pro 2 g Gewebe).

Es ist natürlich nicht angängig, die gewonnenen Werte auf den lebenden Organismus zu übertragen. Rein rechnerisch würde bei der Annahme von 10 kg Muskelgewebe im Körper des erwachsenen Menschen die 24stündige Uricolyse etwa 4,8 g betragen. Diese Betrachtung soll lediglich darauf hinweisen, daß die gefundenen Uricolysewerte keineswegs als zu vernachlässigender Befund betrachtet werden dürfen.

Die Frage, ob beim Menschen die Harnsäure das Endprodukt des Purinstoffwechsels ist, wird durch die geschilderten Versuche nicht zu entscheiden sein, weil zertrümmertes Gewebe keine physiologischen Verhältnisse nachahmt. Trotzdem scheint uns das Ergebnis der Untersuchungen deshalb wichtig zu sein, weil hier — wohl zum ersten Male — der experimentelle Beweis erbracht ist, daß Harnsäure in Gegenwart von menschlichem Gewebe nicht beständig ist. Jedenfalls darf das Argument, daß eine Uricolyse mit menschlichem Gewebe in vitro nicht erweisbar ist, förderhin nicht mehr gegen einen weiteren Abbau der Harnsäure beim Menschen ins Feld geführt werden.

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Freiburg i. Br.)

Über das Wesen der Hämophilie.

Von
Bernhard Stuber und **Konrad Lang.**

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 11. April 1928.*)

Ein Einblick in das Wesen der Blutgerinnungsstörungen, und hier steht an erster Stelle die theoretisch und praktisch gleich bedeutsame Hämophilie, läßt sich nur von dem sicheren Boden exakter physiologischer Tatsachen aus gewinnen. Hier stoßen wir aber auf Schwierigkeiten. Betrachten wir nämlich die Physiologie der Blutgerinnung genauer, so kann von einer einheitlichen Auffassung dieses vitalen Vorganges gar keine Rede sein. Experimentelle Befunde und daraus gezogene Folgerungen stehen sich vielfach unvermittelt gegenüber. So ist es auch nicht weiter zu verwundern, daß über die Pathogenese der Gerinnungsstörungen recht wenig Sicheres bekannt ist.

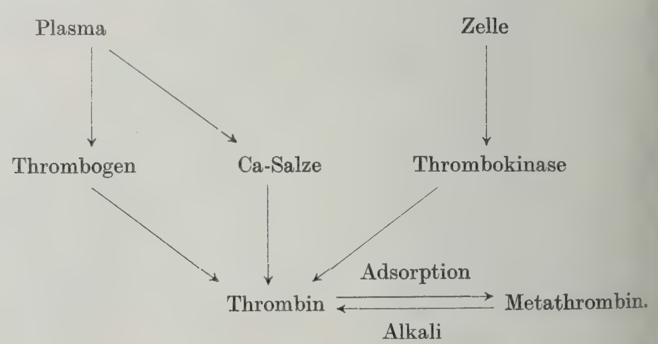
Wir haben uns seit Jahren bemüht, die Physiologie des Gerinnungsvorganges auf Grund *exakter chemischer* Methoden zu fundieren. Diese Versuche haben uns zu völlig *neuen* und exakt basierten Vorstellungen über den normalen Ablauf des Gerinnungsvorganges geführt, und damit die Möglichkeit gegeben, auch das Wesen der Gerinnungsstörungen von einheitlichen Gesichtspunkten aus zu erfassen. Es ist hier nicht der Ort, um auf diese theoretischen Vorarbeiten näher einzugehen, wir müssen diesbezüglichen auf unsere früheren Arbeiten an anderer Stelle verweisen[1].

Da unsere experimentellen Untersuchungen zu einem gewissen Abschluß gelangt sind, so haben wir in dieser Arbeit den Versuch unternommen, das Wesen der Hämophilie von diesem neu gewonnenen Standpunkt aus eingehend zu beleuchten. Einen *sichereren* Beweis für die Richtigkeit einer theoretischen Anschauung, als deren Bestätigung durch die Klinik, gibt es wohl kaum. Daß uns dieser Beweis voll gelungen ist, mögen die folgenden Zeilen dartun. Um unsere klinischen Untersuchungen

[1] Biochem. Zeitschr. **126**. 1921; **134**. 1922; **140**. 1923; **149**, **150**, **154**. 1924; **155**, **157**. 1925; **170**, **179**. 1926; **191**. 1927; Folia haematol. **35**. 1927.

beurteilen zu können, ist eine kurze Darlegung unserer theoretischen Ansichten unbedingt erforderlich. Diese einleitenden Bemerkungen über die *Physiologie* des Gerinnungsprozesses können an dieser Stelle keinen umfassenden Charakter tragen, sie sind deshalb *nur* orientierend gedacht, insoweit sie für das Verständnis des pathologischen Geschehens im klinischen Bilde der Hämophilie schlechthin Voraussetzung sind.

Die heute noch herrschende Theorie vom Gerinnungsvorgang ist die *Fermentlehre*, wie sie vor allem durch die Arbeiten von *Alexander Schmidt*, *Fuld*, *Spiro* und *Morawitz*[1] ausgebaut wurde. Sie postuliert ein *spezifisches* Gerinnungsferment, das *Thrombin*, das jedoch nicht als solches im Plasma vorhanden ist, sondern in einer unwirksamen Vorstufe, dem Thrombogen (Plasmozym). Zur Überführung des Thrombogens in das Thrombin bedarf es noch zweier weiterer Substanzen, nämlich der *Calciumionen* und der *Thrombokinase* (Cytozym). Letztere ist in den Blutplättchen, Leukocyten und in den verschiedensten Geweben enthalten. Außerdem soll im Blute noch ein der Gerinnung entgegenwirkender Stoff, ein Antithrombin, vorhanden sein. Neben wirksamem Thrombin findet sich im Serum noch das *Metathrombin* (Metazym), das als ein durch Adsorption an Serumbestandteile unwirksames Thrombin aufzufassen ist, und durch Alkalibehandlung wieder in aktives Thrombin übergeführt werden kann. Diese wenigen Daten mögen die wesentlichen Punkte der Fermentlehre wieder in Erinnerung bringen. Die beste Übersicht gewährt das Schema von *Morawitz:*



Es teilt also die Fermentlehre den Gerinnungsvorgang in zwei Abschnitte. In der ersten Phase findet die Bildung des Thrombins aus der Vereinigung von Thrombogen, Kalksalzen und Thrombokinase statt, und in der zweiten Phase führt das Thrombin das Fibrinogen in Fibrin über. Für letzteren Vorgang sind die Kalksalze entbehrlich. Nach dieser Vorstellung bleibt das Blut innerhalb des intakten Gefäß-

[1] Zusammenfassende Darstellung bei *Morawitz*, im Handbuche der Biochemie Bd. IV. Jena 1925 und bei *Oppenheimer*, Die Fermente. Bd. II. Leipzig 1926.

systems vor allem deshalb flüssig, weil es dem strömenden Blute an Thrombokinase mangelt. Letztere wird nur bei Läsion der Blutzellen frei. Zu einer ganz ähnlichen Auffassung vom Gerinnungsvorgang gelangt *Bordet*.

Mit dem immer weiteren Vordringen kolloidchemischer Begriffe auf biologischem Gebiet mußte aber auch die Fermentlehre ins Wanken geraten.

Nolf[1] versuchte zuerst dem Gerinnungsvorgang von der physikalisch-chemischen Seite näher zu treten, indem er das Wesentliche desselben in einer Störung des labilen Gleichgewichtszustandes der Plasmakolloide erblickte. Seine hypothesenreichen Darlegungen konnten aber wenig Anklang finden. Nach ihm wurde dann durch *Hekma* die weitaus am besten begründete physikalisch-chemische Theorie der Blutgerinnung gegeben. Darnach ist das Fibrinogen das *Alkalihydrosol* des Fibrins. Alles, was dem Fibrinogen Alkali, resp. Wasser, entzieht, führt es in den Gelzustand, d. h. in Fibrin über. Das Thrombin ist nach *Hekma*[2] kein Ferment, sondern ein Agglutinin. Die Blutgerinnung ist also ein *Agglutinationsprozeß*.

Auch wir haben uns zuerst diese Auffassung von *Hekma* zu eigen gemacht, da unseres Erachtens kein Zweifel darüber bestehen kann, daß der Übergang von Fibrinogen in Fibrin im wesentlichen ein *Dehydrationsprozeß* ist. Ebenso dürfte sicher sein, daß für die Ausfällung des Fibrinogens die Erreichung des isoelektrischen Punktes erforderlich ist. Daß der Gerinnungsprozeß ein irreversibler Vorgang ist, spricht keineswegs gegen die Vorstellung *Hekmas*.

Diese rein physikalisch-chemische Betrachtungsweise läßt für ein *spezifisches Fermentgeschehen* keinen Platz mehr übrig. Es ist hier nicht der Ort diese Streitfrage weiter zu spinnen, wir müssen auch hier wieder auf unsere eingangs erwähnten Arbeiten hinweisen, in denen ausführlich dargelegt ist, warum es unserer Meinung nach ein *spezifisches* Gerinnungsferment gar *nicht* geben kann, und bis heute noch niemand einen exakten Beweis für dessen Existenz erbracht hat.

Aber auch die rein physikalisch-chemische Theorie vermag den Gerinnungsvorgang *nicht* restlos zu erklären. Fraglos handelt es sich um ein rein kolloidchemisches Geschehen bei der Ausflockung des Fibrinogens. Aber man darf dabei nicht vergessen, daß der letztere Vorgang durch Milieuänderungen irgendwie erst ausgelöst werden muß. Darauf weiß die physikalisch-chemische Blutgerinnungslehre *keine* Antwort zu geben. Also auch sie greift eigentlich nur *eine* Episode im Gerinnungsablauf gut erklärend heraus, sie versagt aber im entscheidenden Punkte, nämlich *warum* die Gerinnung eigentlich einsetzt.

Diese Lücke glauben wir nun auf Grund unserer eigenen experimentellen Untersuchungen ausgefüllt zu haben. Dabei waren wir vor allem bestrebt, unseren Versuchen eine exakte chemische Grundlage auch

[1] Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **10**. 1913.

[2] Biochem. Zeitschr. **62**, **63**, **64**, **65**, **73**, **74**, **77**, **143**. 1913—1923.

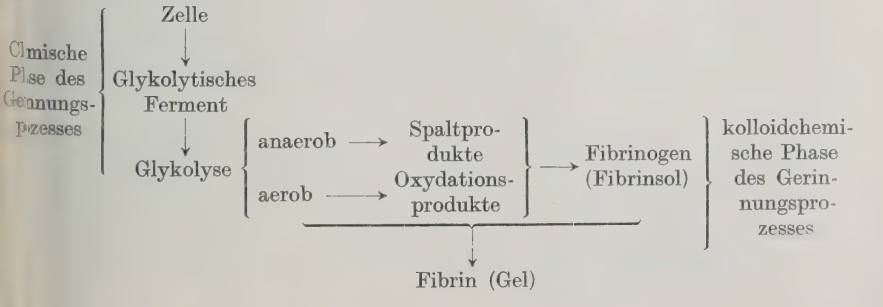
methodisch zu geben. Denn jeder, der das in Frage stehende Gebiet eingehender betrachtet, wird sich des Eindrucks wohl kaum erwehren können, daß die bisherigen Gerinnungslehren einzelne Phasen im Ablauf dieses vitalen Geschehens in vielfach nur symbolhafter Art zur Darstellung zu bringen versuchten.

Die schon lange bekannte Tatsache, daß *alle* diejenigen Substanzen, welche die *Gerinnung hemmen*, auch die *Blutglykolyse herabsetzen*, ließ uns Zusammenhänge ursächlicher Natur zwischen *Blutgerinnung* und *Blutglykolyse* vermuten. Das konnten wir dann auch experimentell bestätigen. In allen Versuchen übereinstimmend konnten wir zeigen, daß der *zeitliche Ablauf des Gerinnungsprozesses direkt proportional* der *Geschwindigkeit der Blutglykolyse* verläuft, wobei unter Blutglykolyse, sowohl die anaerobe Phase der Zuckerzerstörung bis zur Milchsäurestufe, als auch die aerobe Phase, der Milchsäurezerstörung zu den Endprodukten des Zuckerabbaues, zu verstehen ist. Da es sich bei der Blutgerinnung um einen biologischen Vorgang handelt, der sich am absterbenden Organ abspielt, so dürften Prozesse der *Resynthese* wohl kaum in Frage kommen, wie beim Kohlehydratstoffwechsel des lebenden Muskels. Wir konnten dann weiterhin darlegen, daß die gerinnungshemmenden Mittel die anaerobe Phase der Glykolyse wohl zeitlich verlangsamen, vor allem aber die *oxydative* Phase der Glykolyse *völlig blockieren*. Darin glauben wir den Grund für die Verzögerung der Blutgerinnung durch diese Substanzen suchen zu müssen. Daß nun die bei der Blutglykolyse entstehenden Säuren (Milchsäure, Ameisensäure u. a.) die Plasmaeiweißkörper zu ihrer Pufferung benötigen, und damit eine *Entladung* und *Ausflockung*, d. h. *Gerinnung* derselben herbeiführen müssen, bedarf wohl keiner weiteren Erörterung. So sehen wir den Blutgerinnungsprozeß biochemisch ähnlich verlaufen, wie die *Starre* des absterbenden Muskels. Wir haben dementsprechend an anderer Stelle schon die *Blutgerinnung als die Totenstarre des Blutes* bezeichnet. Alle absterbenden Organe zeigen eine postmortale Säuerung. Der sozusagen vitalste und ubiquitärste Prozeß, die Glykolyse im weitesten Sinne, überdauert noch eine Zeit lang die Organfunktion, nur verläuft er *einseitig*, da das funktionstote Organ keiner *Resynthese und reversibeln Pufferung* mehr fähig ist. So ist die Blutgerinnung *kein spezifischer* Vorgang, sondern sie reiht sich in den *einheitlichen Kreis aller Absterbevorgänge biochemisch* zwanglos ein.

Die *Träger* des glykolytischen Ferments sind die *corpusculären* Elemente des Blutes, vor allem auch die *Thrombocyten* spielen in dieser Hinsicht eine Rolle. Diese morphotischen Elemente sind sehr leicht lädierbar. Jede auch nur kleinste Läsion bedingt Freiwerden von glykolytischem Ferment und damit Beginn der Glykolyse. Letztere verläuft normalerweise äußerst rasch. Im gerinnenden Blute in vitro lassen sich schon nach *wenigen Minuten* die Endprodukte des Zuckerabbaues nachweisen.

So haben uns unsere Untersuchungen zu der Anschauung geführt, daß die *Blutglykolyse* den *Gerinnungsvorgang* auslöst. Die beim Zuckerabbau entstehenden Säuren entladen die Plasmaeiweißkörper und bringen sie zur Gerinnung. Vor allem die Milchsäure ist die *Causa movens* des Gerinnungsprozesses. Wir können also den Gerinnungsablauf zeitlich in *zwei* Phasen einteilen, erstens in die *rein chemische Phase* der Blutglykolyse mit Entstehung der beim Zuckerabbau bekannten Säuren, und zweitens in die *physikalisch-chemische Phase*, die Entladung der negativen Plasmaeiweißkörper im isoelektrischen Punkte durch diese Säuren, d. h. die sichtbare Gerinnung der Bluteiweißkörper. Die Blutglykolyse hat *zwangsläufig* die Gerinnung zur Folge. Es steht also auch nach unserer Auffassung im *Beginn* der Gerinnung ein Ferment, nämlich das *glykolytische Ferment*, aber, und darauf legen wir besonderen Nachdruck, *kein spezifisches Gerinnungsferment.* Die Blutgerinnung deshalb aber als einen Fermentprozeß zu betrachten, wäre falsch, da sie ja nur ihren Anstoß durch die bei einem ganz andersartigen biologischen Fermentgeschehen auftretenden Spaltprodukte erhält. Alle Störungen im Ablauf der Glykolyse, und letztere ist bekanntlich durch chemische und physikalische Einflüsse der verschiedensten Art äußerst leicht beeinflußbar, müssen so zu Änderungen im Verlauf der Blutgerinnung führen. So zeigte sich in unseren experimentellen Untersuchungen übereinstimmend eine *Proportionalität* zwischen *Geschwindigkeit* der *Blutglykolyse* und *Gerinnungszeit.* Je rascher die Glykolyse, um so kürzer die Gerinnungszeit, und umgekehrt. Dabei ist zu bedenken, daß, wie schon betont, das Optimum der Gerinnung dem isoelektrischen Punkt der Plasmaeiweißkörper, vor allem des Fibrinogens, entspricht. Letzterer setzt naturgemäß ein bestimmtes Maß von Säure voraus. Diesseits und jenseits dieses optimalen Punktes können durch ein und dieselbe Säure bei variierenden Mengen biologisch *gleiche* Effekte ausgelöst werden. Ob auch dem Anion der Säure ein spezifischer Einfluß zufällt, ist noch unentschieden.

Wir geben nun zur besseren Orientierung unsere Auffassung vom Gerinnungsvorgang im folgenden Schema wieder:



Diese den Gerinnungsvorgang auch in seinen Einzelheiten gut erklärbare Theorie glaubten wir nun experimentell so gestützt, daß wir den Zeitpunkt für gekommen hielten, nun auf Grund der so gewonnenen Tatsachen eine *Pathologie der Blutgerinnung* aufzubauen. Das erschien uns um so wünschenswerter, als unsere theoretischen Vorstellungen die Anwendung exakter chemischer und physikalischer Methoden gestatten. Dabei war uns von Anfang an klar, daß eine Übertragung unserer experimentellen Befunde auf klinisches Gebiet, bezüglich der Richtigkeit unserer Auffassung, ein Experimentum crucis bedeuteten. Als bester Prüfstein erschien uns das praktisch und theoretisch gleich bedeutsame klinische Bild *der Hämophilie*.

Es bot sich uns die günstige Gelegenheit, zwei hämophile Mitglieder der berühmten Bluterfamilie Mampel in Kirchheim bei Heidelberg, auf einige Tage zur Durchführung dieser Untersuchungen in die Klinik aufzunehmen. Es liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit, auf die Klinik der Hämophilie näher einzugehen, wir verweisen in dieser Hinsicht auf die neuesten zusammenfassenden Darstellungen[1]. Ebenso übergehen wir absichtlich die interessanten erbbiologischen Probleme der Hämophilie, da sie unsere Fragestellung direkt nicht berühren. Für uns war zunächst nur die Entscheidung wichtig, ob unsere *neue* Blutgerinnungslehre von der pathologischen Seite der Hämophilie aus bestätigt werden könnte. Sollte dies der Fall sein, so schienen auch *neue* Erkenntnisse über das Wesen der Hämophilie gegeben.

Wir führen nun zunächst einige kurze klinische Daten über die beiden Fälle von Hämophilie an. Auf eine Wiedergabe des Stammbaumes der Familie Mampel glauben wir verzichten zu können, da er gerade in jüngster Zeit bis zur Gegenwart vervollständigt wurde, wir verweisen diesbezüglich auf die Arbeiten von *Klug*[2] und von *Kubányi*[3].

Fall 1. Der Schneidermeister Ph. Rehm ist 54 Jahre alt. Er ist heute das älteste Mitglied der Bluterfamilie. Seine Großmutter war eine geborene Mampel. Er ist verheiratet und hat 4 gesunde Kinder. Die Hämophilie trat bei ihm zum ersten Male in seinem 5. Lebensjahre auf. Vor allem äußerte sie sich in Gelenk- und Nierenblutungen. Letztere treten durchschnittlich 2mal pro Jahr auf, die letzte erfolgte vor 1 Jahr. Infolge der verschiedenen Gelenkblutungen ist das rechte Bein im Knie- und Sprunggelenk völlig versteift. Auch im linken Kniegelenk sind nur noch geringfügige Bewegungen möglich. Beide Arme können in den Ellbogengelenken nicht mehr völlig gestreckt werden. Das Herz ist etwas nach links verbreitert. Blutdruck maximal 170 mm Hg.

---

[1] *Morawitz*, Im Handbuch der inneren Medizin von v. Bergmann u. Staehelin. Bd. IV. 1926. — *Opitz*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **29**. 1926. — *Rosin*, In spezieller Pathologie und Therapie von Kraus-Brugsch. Bd. VIII. 1920. — *Wöhlisch*, Im Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe von Schittenhelm. Bd. II. 1925.

[2] Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **199**. 1926.

[3] Klin.Wochenschr. 1927, Nr. 32.

Urin: Spez. Gew. 1022, Reaktion sauer. Saccharum —, Albumen $^1/_8$ Prom. Esbach.

Sediment: Vereinzelte granulierte und Erythrocytenzylinder, reichlich Leukocyten und Erythrocyten.

Blutbild: 5420000 Erythrocyten, 90% Hämoglobin, 755000 Thrombocyten (nach *Hofmann-Flössner*), 12400 Leukocyten, davon 48% neutrophile Leukocyten (44% segmentkernige und 4% stabkernige), 36% Lymphocyten (22% kleine und 14% große Ly.), 8% Monocyten, 6% Übergangsformen und 2% eosinophile Zellen.

Blutkalk 9,38 mg%. Blutungszeit 4 Minuten. Gerinnungszeit 3 Stunden.

Grundumsatz: 1726 Calorien gegen Sollwert nach Benedict-Tabelle von 1650 Calorien. CO_2-Kapazität des Blutes 38,3 Vol.-% gegen berechneten Normalwert von 47,5 Vol.-%.

Fall 2. Der Zigarrenarbeiter Ph. Jäger ist ein sehr schwächlicher, körperlich unterwertiger Mann von 28 Jahren. Seit seiner frühesten Kindheit ist er Bluter. In seinem 3. Lebensjahr trat im Anschluß an eine geringe Mundverletzung mit dem Eßlöffel eine schwere Blutung auf, ebenso mit 9 Jahren infolge einer Zahnextraktion. Seit den ersten Lebensjahren zeigten sich ferner Blutungen im rechten Knie- und Ellbogengelenk, und zwar so häufig, daß Jäger über deren Zahl keine näherenAngaben machen kann. Die letzte Blutung im Kniegelenk war vor 2 Jahren, im Ellbogengelenk vor 6 Wochen. Infolge dieser Gelenkblutungen ist das rechte Bein im Kniegelenk nahezu völlig versteift, und der rechte Arm kann nicht mehr völlig gestreckt werden. Mit 15 Jahren trat zum ersten Mal eine Hämaturie auf. Seither Wiederholung derselben jedes Jahr, vor allem nach körperlichen Anstrengungen. Die letzte Nierenblutung war vor etwa 6 Wochen, sie dauerte 14 Tage lang.

Das Herz ist klein, median gestellt. Blutdruck maximal 110 mm Hg. Lungen ohne pathologischen Befund.

Urin: Spez. Gew. 1026, Reaktion sauer. Saccharum —, Albumen Spuren.

Sediment: Wenige Erythrocyten.

Blutbild: 5880000 Erythrocyten, 85% Hämoglobin, 403000 Thrombocyten, 5600 Leukocyten, davon 56% neutrophile Leukocyten (52% segmentkernige und 4% stabkernige), 40% Lymphocyten (28% kleine und 12% große Ly.), 2% Monocyten und 2% eosinophile Zellen. Blutkalk 9,43 mg%. Blutungszeit $3^1/_2$ Minuten. Gerinnungszeit $2^1/_2$ Stunden. Grundumsatz: 1504 Calorien gegen Sollwert nach Benedict-Tabelle von 1490 Calorien. CO_2-Kapazität des Blutes 37 Vol.-% gegen berechneten Normalwert von 42,5 Vol.-%.

In beiden Fällen handelt es sich also um typische Hämophile.

Für die im folgenden durchgeführten Untersuchungen benützten wir dieselben Methoden, wie in unseren eingangs erwähnten experimentellen Arbeiten, wir müssen der Kürze halber darauf verweisen[1].

Zunächst suchten wir die Frage zu entscheiden, wie sich der Ablauf der Blutglykolyse im gerinnenden Hämophilenblut gestaltet. Das Ergebnis findet sich in der Tab. 2. Zum Vergleich geben wir in Tab. 1 die Glykolysewerte in einem normal gerinnenden Blute wieder.

---

[1] In Betracht kommen Biochem. Zeitschr. **179**. 1926 und **191**. 1927.

Tabelle 1. *Verlauf der Blutglykolyse im normalen Blut während der Gerinnung.*

		Zeit in Minuten		Gerinnungszeit
		Im Beginn	Nach 5 Minuten	
Normaler Fall	Blutzucker in %	0,098	0,091	6 Minuten
	Blutmilchsäure in mg%	9,00	12,00	
	Blutglykolyse: Zuckerabnahme in %	—	—0,007	
	Blutglykolyse: Milchsäurezunahme in mg%	—	+3,00	

Tabelle 2. *Verlauf der Blutglykolyse im gerinnenden Hämophilenblut.*

		Zeit in Minuten					Gerinnungszeit
		i. Beginn	nach 5	nach 30	nach 60	nach 90	
Hämophilie Fall Rehm	Blutzucker in %	0,098	0,099	0,096	0,096	—	180 Min.
	Blutmilchsäure in mg%	15,1	15,45	15,45	15,60	—	
	Blutglykol. Zuckerabnahme in %	—	0	—0,002	—0,002	—	
	Blutglykol. Milchsäurezun. in mg%	—	+0,35	+0,35	+0,50	—	
Hämophilie Fall Jäger	Blutzucker in %	0,107	0,107	0,107	0,106	0,106	150 Min.
	Blutmilchsäure in mg%	14,00	13,75	14,10	14,40	14,80	
	Blutglykol. Zuckerabnahme in %	—	0	0	—0,001	—0,001	
	Blutglykol. Milchsäurezun. in mg%	—	0	+0,10	+0,40	+0,80	

Die Unterschiede in beiden Versuchen sind äußerst prägnant. Während im normalen Blute bei einer Gerinnungszeit von 6 Minuten die Abnahme des Blutzuckers schon nach 5 Minuten 0,007% und die Zunahme der Milchsäure 3 mg% betragen, zeigen sich im Blute des Hämophilen Rehm bei einer Gerinnungszeit von 180 Minuten ein Zuckerschwund nach *60* Minuten von *nur* 0,002% und eine Milchsäurezunahme von *nur* 0,5 mg%, und im Blute des Hämophilen Jäger bei einer Gerinnungszeit von 150 Minuten sogar nach *90* Minuten erst ein Zuckerverlust von *nur* 0,001% und ein Milchsäurezuwachs von *nur* 0,8 mg%.

Wir finden also unsere experimentellen Untersuchungen am hämophilen Blute *vollkommen bestätigt.* Das *hämophile* Blut zeigt während des *Gerinnungsprozesses* eine *sehr stark verzögerte Glykolyse.* In dem Blute der beiden Hämophilen ergab sich wieder die *völlige Parallelität* zwischen *Ablauf der Blutgerinnung* und *Geschwindigkeit der Glykolyse.* Je langsamer der letztere Prozeß vor sich geht, um so länger ist die Gerinnungszeit.

War nun diese nachgewiesene Verlangsamung der Glykolyse im hämophilen Blute wirklich als ätiologisches Moment für dessen herab-

gesetzte Gerinnungsfähigkeit zu betrachten, so mußten alle Eingriffe, welche die *Glykolyse begünstigen*, auch die *Gerinnung* des hämophilen Blutes *fördern*.

In einer früheren Untersuchung[1] hatten wir den Nachweis erbracht, daß die *Kohlensäure* der *stärkste* physiologische Reiz für das Gerinnungssystem ist, ebenso verläuft die *Glykolyse* in einer CO_2-Atmosphäre rascher, als bei ungehindertem Zutritt von Sauerstoff.

Wir ließen dementsprechend unsere beiden Hämophilen über längere Zeit ein Luftgemisch mit 5% CO_2 einatmen. Der hämophile Jäger atmete das Kohlensäuregemisch durch eine Maske aus einem 1400 Liter fassenden Ballon 80 Minuten lang. Im Falle Rehm war die Anbringung der Gesichtsmaske wegen zu starker nervöser Erregung unmöglich. Der Versuchsperson wurde deshalb in der Grafeschen Respirationskammer 30 Minuten lang die 5% CO_2-Luftmischung zugeführt. Aus der Tab. 3 sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen zu entnehmen.

Tabelle 3. *Verlauf der Blutglykolyse und Blutgerinnung des Hämophilenblutes unter dem Einfluß der CO_2-Atmung.*

		Zeit in Minuten					p_H im Blut		Gerinnungszeit		Bemerkungen
		im Beginn	nach 5	nach 30	nach 60	nach 90	vor CO_2-Atmung	nach CO_2-Atmung	vor	nach	
Hämophilie Fall Rehm	Blutzucker in % . . .	0,098	0,096	0,092	0,084	—	7,23	7,19	180 Minuten	78 Minuten	In der Grafeschen Kammer 30 Min. lang ein Luftgemisch mit 5% CO_2 eingeatmet.
	Blutmilchsäure in mg%	12,00	12,20	12,70	14,75	—					
	Blut-glykol. Zuckerabnahme in %	—	—0,002	—0,006	—0,014	—					
	Blut-glykol. Milchsäurezun. in mg% . . .	—	+0,20	+0,70	+2,75	—					
Hämophilie Fall Jäger	Blutzucker in % . . .	0,093	0,087	0,084	0,083	—	7,36	7,25	150 Minuten	75 Minuten	Mit der Maske 80 Min. lang ein Luftgemisch mit 5% CO_2 eingeatmet.
	Blutmilchsäure in mg%	16,35	17,00	17,60	19,40	—					
	Blut-glykol. Zuckerabnahme in %	—	—0,006	—0,009	—0,010	—					
	Blut-glykol. Milchsäurezun. in mg% . . .	—	+0,65	+1,25	+3,05	—					

[1] Biochem. Zeitschr. **191**. 1927.

Tabelle 4. *Verlauf der Blutglykolyse und Blutgerinnung des Hämophilenblutes in einer resp. N_2-Atmosphäre (in vitro-Versuche)*

		Zeit in Minuten				Gerinnungszeit		Bemerkun
		im Beginn	nach 5	nach 30	nach 60	normal	in CO_2 resp. N^2	
Hämophilie (Fall Rehm)	Blutzucker in %	0,109	0,107	0,101	—	180 Min.	52 Min.	Das Blut be sich in einen fäß, durch während der zen Versuc dauer ein Strom durc leitet wur
	Blutmilchsäure in mg%	12,50	13,10	13,50	—			
	Blutglykol. Zuckerabnahme in %		-0,002	-0,008	—			
	Blutglykol. Milchsäurezun. in mg% . . .		+0,60	+1,00	—			
Hämophilie (Fall Jäger)	Blutzucker in %	0,117	0,116	0,112	0,105	150 Min.	90 Min.	Das Blut be sich in einem fäß, durch während der zen Versuc dauer ein Strom durc leitet wur
	Blutmilchsäure in mg%	14,80	15,00	15,45	17,40			
	Blutglykol. Zuckerabnahme in %		-0,001	-0,005	-0,012			
	Blutglykol. Milchsäurezun. in mg% . . .		+0,20	+0,65	+2,60			

Tabelle 5. *Verlauf der Blutglykolyse und Blutgerinnung im recalcifizierten Citrat-Hämophilen*

		Zeit in Minuten nach der Recalcifizierung			Gerinnungszeit		Bemerkung
		sofort	nach 5	nach 30	normal	Citratblut nach $CaCl_2$-Zusatz	
Hämophilie (Fall Rehm)	Blutzucker in % . . .	0,075	0,071	0,064	180 Min.	36 Min.	Je 20 ccm Blut w den mit 2 ccm e 3,6proz. Citratlös versetzt und 24 im Eisschrank ste gelassen. Da recalcifiziert.
	Blutmilchsäure in mg%	22,85	23,20	23,80			
	Blutglykol. Zuckerabnahme in %		-0,004	-0,011			
	Blutglykol. Milchsäurezun. in mg% . .		+0,35	+0,95			
Hämophilie (Fall Jäger)	Blutzucker in % . . .	0,067	0,065	0,061	150 Min.	38 Min.	
	Blutmilchsäure in mg%	24,95	27,80	30,10			
	Blutglykol. Zuckerabnahme in %		-0,002	-0,006			
	Blutglykol. Milchsäurezun. in mg% . .		+2,85	+5,15			

Unter dem Einfluß der CO_2-Atmung fällt der p_H-Wert des Blutes sehr beträchtlich. Die Messung erfolgte mit der Gaskette. Die *Blutglykolyse* während der Gerinnung wird im Vergleich zu den Daten der Tab. 2 *sehr stark beschleunigt*. Nach 60 Minuten steigt die Zuckerabnahme im Falle Rehm von 0,002% auf 0,014%, im Falle Jäger von 0,001% auf 0,01%, und die Milchsäurezunahme von 0,5 mg% auf 2,75 mg%, resp. von 0,4 mg auf 3,05 mg%. Vollkommen *parallel* verkürzen sich die Gerinnungszeiten um 57%—50%. Auch diese Versuche ergeben die Richtigkeit unserer Vorstellungen. *Beschleunigt* man den an und für sich sehr langsamen Ablauf der *Glykolyse* des hämophilen Blutes, so *verkürzt* sich entsprechend die *Gerinnungszeit*.

Der günstige Einfluß einer CO_2- resp. N_2-Atmosphäre auf den Ablauf der Glykolyse ist durch die Warburgschen Arbeiten zur Genüge bekannt. Wir haben deshalb auch noch Versuche in vitro mit dem hämophilen Blute durchgeführt. Dazu wurde das aus der Vene entnommene Blut sofort in ein Gefäß gebracht, das während der Versuchsdauer mit CO_2 resp. N_2 durchströmt wurde. In der Tab. 4 finden sich die Ergebnisse dieser Untersuchungen.

Sie sind völlig *übereinstimmend* mit den Resultaten der vorhergehenden Tabelle. Der *Beschleunigung* der *Blutglykolyse* folgt *zwangsläufig* eine *proportionale Zunahme* der *Gerinnungsfähigkeit* des hämophilen Blutes.

Es ist bekannt, daß wenn man durch gerinnungshemmende Mittel völlig ungerinnbar gemachtes Hämophilenblut 12—24 Stunden stehen läßt, darnach recalcifiziert, dann die Gerinnung, von diesem Zeitpunkt ab gerechnet, nahezu normal verläuft. Wir haben in Tab. 5 einen derartigen Versuch durchgeführt. Das hämophile Blut wurde mit Citrat versetzt 24 Stunden kühl aufbewahrt, dann durch Zusatz einer 5proz. Calciumchloridlösung die Gerinnung wieder ausgelöst.

Die in der Tabelle angegebenen anfänglichen Blutzuckerwerte liegen sehr nieder, da während des langen Stehens die Blutglykolyse, wenn auch verlangsamt, weiter fortschritt. Auch der Citratzusatz hebt nach unseren früheren Untersuchungen die erste Phase der Glykolyse nicht auf, sondern hemmt sie nur zeitlich, wohl aber blockiert er die zweite Phase der Glykolyse. Durch den Kalkzusatz wird jedoch letztere wieder möglich gemacht, und nun schreitet die *Gesamtglykolyse sehr rasch vorwärts*, wie die Daten der Tab. 5 sehr deutlich erkennen lassen, und auch hier zeigt sich wieder *parallel gehend* die *starke Gerinnungsbeschleunigung* von 180 Minuten auf 36 Minuten resp. von 150 Minuten auf 38 Minuten.

Zusatz von Normalserum zum Hämophilenblut in vitro verkürzt die Gerinnungszeit desselben sehr stark, während die therapeutischen Erfolge mit Normalserum nach den ausführlichen Untersuchungen von *Schloeß*-

mann[1] sehr zweifelhaft sind. Wir haben auch in einem solchen Versuch die Glykolyse geprüft. In Tab. 6 finden sich die entsprechenden Werte.

Tabelle 6. *Verlauf der Blutglykolyse und Blutgerinnung im Hämophilenblut nach Zusatz von Normal-Serum.*

		Zeit in Min. nach Zusatz v. Normalserum		Gerinnungszeit		Bemerkung
		sofort	im Beginn der Gerinnung	normal	nach Zusatz von Normal-Serum	
Hämophilie (Fall Rehm)	Blutzucker in %	0,103	0,097	180 Min.	1 Min. 30 Sek.	Zu 10 ccm Hämophilenblut wurden 5 ccm normales Serum zugesetzt
	Blutmilchsäure in mg-%	26,90	28,60			
	Blut-glykol. Zuckerabnahme in %		−0,006			
	Blut-glykol. Milchsäurezun. . in mg %		+1,70			

Auffallend ist die ganz enorme Beschleunigung der Gerinnung des Hämophilenblutes durch das Zufügen von Normalserum. Ganz entsprechend verläuft auch hier wieder die Glykolyse. Man muß bei diesem Versuche noch besonders bemerken, daß die Glykolyse schon nach $1^1/_2$ Minuten bestimmt wurde, da die Gerinnung so rasch verlief, trotzdem finden sich die hohen Glykolysewerte. Wir stoßen also *immer* auf diese *Proportionalität* zwischen *Ausmaß der Glykolyse* und *Gerinnungszeit.*

Es war für uns von Interesse, auch über das quantitative Verhalten der einzelnen Eiweißfraktionen des Hämophilenblutes Aufschluß zu bekommen. Vor allem schien es uns wichtig, festzustellen, ob unter dem Einfluß der CO_2-Atmung mit der dadurch bedingten Glykolyse- und Gerinnungsbeschleunigung eine quantitative Verschiebung der verschiedenen Eiweißkörper eintritt.

Tabelle 7. *Verhalten der Bluteiweißkörper im Hämophilenblut vor und nach CO_2-Atmung in Prozenten.*

	Gesamteiweiß		Albumin		Globulin		Fibrinogen		Bemerkung
	vor CO_2	nach CO_2	vor CO_2	nach CO_2	vor CO_2	nach CO_2	vor CO_2	nach CO_2	
Hämophilie (Fall Rehm)	9,04	8,89	5,12	4,89	3,92	4,00	0,38	0,47	5% CO_2 30 Min. lang geatmet.
Hämophilie (Fall Jäger)	7,49	7,62	4,87	4,93	2,62	2,69	0,27	0,24	5% CO_2 80 Min. lang geatmet

[1] Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **79**. 1912; Arch. f. klin. Chir. **133**. 1924.

In Tab. 7, die unsere Ergebnisse wiedergibt, findet sich auch im Falle Rehm eine geringe Vermehrung der Globuline, vor allem zugunsten des Fibrinogens. Da jedoch im Falle Jäger eine derartige Zunahme nicht stattfand, so möchten wir auf quantitative Änderungen der Plasmaeiweißkörper keinen Nachdruck legen.

Wir haben dann noch die *anorganischen* Bestandteile des Hämophilenblutes, insoweit sie unseres Erachtens evtl. für die pathogenetische Betrachtung der Hämophilie von Bedeutung sein könnten, analysiert. In der Tab. 8 finden sich unsere Resultate.

Tabelle 8. *Chemismus des Hämophilenblutes.*

	Ca.	Cl.	P. (anorg.)	F.	p_H
Hämophilie (Fall Rehm)	9,38 mg%	0,419%	9,07[1] mg%	*2,925* mg%	7,23
Hämophilie (Fall Jäger)	9,43 mg%	0,305%	5,80 mg%	*3,965* mg%	7,36

Die Blutkalkwerte liegen an der unteren aber nach physiologischen Grenze. Von *Opitz* (l. c.) wurde auf eine Erhöhung des *NaCl-Blutspiegels* bei der Hämophilie hingewiesen. Im Falle Rehm konnten wir auch, dem gefundenen Cl-Wert von 0,419% entsprechend, eine sehr ausgesprochene Steigerung des Blut-NaCl feststellen. Im Falle Jäger ist jedoch der Cl-Wert normal, so daß ein generelles Vorkommen einer Erhöhung des Blutkochsalzes bei der Hämophilie *nicht* anzunehmen ist. Die Zahlen für den anorganischen Blutphosphor sind im Falle Jäger normal, im Falle Rehm ausgesprochen erhöht. Da jedoch im letzteren Falle ausnahmsweise die Analyse erst 24 Stunden nach der Blutentnahme[2] durchgeführt werden konnte, dürfte sich infolge autolytischer Prozesse ein Teil des organisch gebundenen Phosphors abgespalten, und so eine Vermehrung des anorganischen Phosphors vorgetäuscht haben. In der vierten Spalte der Tab. 8 sind die *Fluorwerte* des hämophilen Blutes wiedergegeben. Sie beanspruchen eine ganz besondere Beachtung, da sie ein ganz *neues* pathogenetisches Moment für die Hämophilie bedeuten. Es soll an dieser Stelle nur kurz darauf hingewiesen werden, wir kommen am Schlusse dieser Arbeit noch eingehend auf Grund weiterer Analysen darauf zurück.

Überblickt man kurz die Ergebnisse unserer bisher durchgeführten Untersuchungen an zwei klassischen Beispielen von Hämophilie, so

[1] Die P-Analyse erfolgte erst etwa 24 Stunden nach Entnahme des Blutes.

[2] Wir sind Herrn Kollegen *Gans* in Heidelberg für die Ausführung der Blutentnahme, die einige Wochen nach Entlassung von *Rehm* aus der Klinik am Wohnorte desselben in Kirchheim erfolgte, zu besonderem Danke verpflichtet.

ist die *ätiologische* Bedeutung der *gestörten Blutglykolyse*, im Sinne einer Verlangsamung dieses Prozesses, für die Gerinnungsstörung, wie wir glauben, evident erwiesen. Zugleich sehen wir darin auch den untrüglichen Beweis für die *Richtigkeit* unserer theoretischen Vorstellungen über den Ablauf des normalen Gerinnungsprozesses.

Hatte uns, wie schon eingangs betont, der Abschluß unserer theoretischen Untersuchungen zu dem Entschluß gedrängt, auf Grund der neu gewonnenen Tatsachen eine Pathologie der Blutgerinnung auszubauen, so schien es uns gerade zur Deutung der menschlichen Hämophilie, das Vorkommen einer Hämophilie bei Tieren soll nach den Angaben der Literatur zweifelhaft sein, von Wichtigkeit, dem Gerinnungssystem von der vergleichend physiologischen Seite aus näher zu treten. Es ist nämlich bekannt, daß bei gewissen Vogelarten, hauptsächlich bei *Gänsen*, die *Blutgerinnung auffallend langsam verläuft.* Es gelingt leicht, das Blut dieser Tiere Stunden lang flüssig zu halten, wenn es nur kühl in sauberen und vor Staub geschützten Gefäßen, ein Paraffinieren derselben ist gar nicht nötig, aufbewahrt wird. Dabei muß ferner bei der Entnahme jede Berührung mit Gewebssäften vermieden werden. Wir wissen nun durch die Untersuchungen von *Denecke* u. *Eimer*[1], daß im Gänseblut die *Glykolyse sehr langsam* verläuft. Diese Angabe paßt sehr gut zu unseren theoretischen Anschauungen. Es war für uns nun die Frage zu entscheiden, ob sich auf dem Wege von dieser *physiologischen Gerinnungsverzögerung* bei dieser Tierklasse zum *pathologischen Gerinnungsablauf* im klinischen Bilde der menschlichen *Hämophilie* gemeinsame biologische Gesichtspunkte auffinden lassen.

Tabelle 9. *Verlauf der Blutglykolyse im gerinnenden Gänseblut.*

		Zeit in Minuten					Gerinnungsze[it]
		im Beginn	nach 5	nach 30	nach 60	nach 90	
Gans I	Blutzucker in %	0,127	0,127	0,126	0,126	0,125	252 Minut[en]
	Blutmilchsäure in mg%	43,30	42,90	43,40	43,60	43,60	
	Blut-glykol. Zuckerabnahme in %		—	−0,001	−0,001	−0,002	
	Blut-glykol. Milchsäurezun. in mg% . . .		—	+0,10	+0,30	+0,30	
Gans II	Blutzucker in %	0,164	0,166	0,164	0,160	—	92 Minute[n]
	Blutmilchsäure in mg%	39,15	39,22	39,60	39,80	—	
	Blut-glykol. Zuckerabnahme in %		—	—	−0,004	—	
	Blut-glykol. Milchsäurezun. in mg% . . .		+0,07	+0,45	+0,65	—	

[1] Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 42. 1924.

Wir gingen bei der Untersuchung des Gänseblutes in der gleichen Weise vor, wie in den vorstehenden Versuchen. Die Tab. 9 orientiert über die Glykolyse im gerinnenden Gänseblut.

Es fällt sofort der *überaus langsame Ablauf der Blutglykolyse* auf. Vergleicht man damit die entsprechenden Zahlen des gerinnenden Hämophilenblutes in Tab. 2, so kann an dem *analogen* Verhalten *beider* Blutarten bezüglich des Verlaufes der Blutglykolyse gar kein Zweifel mehr sein. Hier, wie dort, geht der *verzögerten Blutglykolyse die schlechte Gerinnungsfähigkeit parallel.*

Auch die *CO_2-Atmung* hat auf das Gänseblut einen ähnlichen Einfluß wie auf das hämophile Blut, wie aus den Daten der Tab. 10 zu entnehmen ist. Die Tiere wurden für diese Versuche, wie in unserer früheren Arbeit[1] angegeben, tracheotomiert und an den H. Meyerschen Atmungsapparat angeschlossen. Die Glykolyse wird durch die CO_2-Atmung stark gefördert. Auffallend ist die *geringe Verschiebung der p_H-Werte* nach der *sauren*

Tabelle 10. *Verlauf von Blutglykolyse und Blutgerinnung des Gänseblutes unter dem Einfluß der CO_2-Atmung.*

		Zeit in Minuten					p_H im Blut		Gerinnungszeit		Bemerkung
		im Beginn	nach 5	nach 30	nach 60	nach 90	vor CO_2	nach CO_2	vor CO_2	nach CO_2	
Gans I	Blutzucker in %	0,190	0,190	0,189	0,186	0,186	7,26	7,23	252 Min.	243 Min.	90 Minuten 5% CO_2 geatmet 2 Liter pro Min.
	Blutmilchsäure in mg%	40,00	40,00	40,60	42,50	43,90					
	Blutglykol. Zuckerabnahme in %		—	−0,001	−0,004	−0,004					
	Blutglykol. Milchsäurezun. in mg%		—	+0,60	+2,50	+3,90					
Gans II	Blutzucker in %	0,167	0,166	0,159	0,153	—	7,31	7,25	92 Min.	75 Min.	80 Minuten 10% CO_2 geatmet 3 Liter pro Min.
	Blutmilchsäure in mg%	24,49	25,00	27,29	28,37	—					
	Blutglykol. Zuckerabnahme in %		−0,001	−0,008	−0,014	—					
	Blutglykol. Milchsäurezun. in mg%		+0,51	+2,80	+3,88	—					

[1] Biochem. Zeitschr. **191**. 1927.

Seite trotz reichlicher CO_2-Zufuhr. Es sind, um einen deutlichen Ausschlag zu erhalten, *relativ größere CO_2-Mengen* nötig als beim Menschen. Das *Gänseblut* hat also eine *weit größere Pufferungsbreite*. Wir möchten vermuten, daß es sich hier um eine Anpassung an das physiologische Verhalten dieser Tiere, längere Zeit unter Wasser tauchen zu können, handelt. Dementsprechend ist die Wirkung der CO_2-Atmung auf die Gerinnung nicht so ausgesprochen wie beim hämophilen Menschen. Bei größeren Mengen von CO_2, wie bei Gans II, tritt jedoch die Gerinnungsbeschleunigung durch die CO_2-Atmung auch hier *deutlich* in Erscheinung, so daß kein prinzipieller Unterschied gegenüber der Hämophilie besteht. In Tab. 11 finden sich noch einige Angaben über einzelne anorganische Bestandteile des Gänseblutes. Die Werte von Calcium und anorganischem Phosphor bedürfen keiner besonderen Erwähnung, wohl aber möchten wir auch hier schon auf die beträchtlichen Mengen von *Fluor* im Gänseblut nachhaltigst hinweisen.

Tabelle 11. *Chemismus des Gänseblutes.*

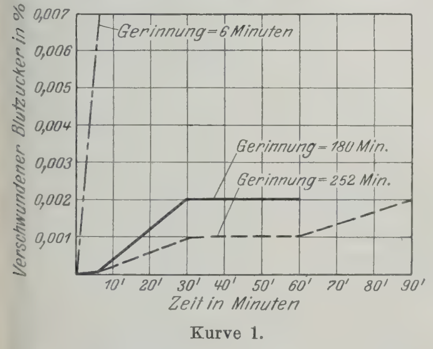
	Ca.	P (anorg.)	F.	p_H
Gans 1	14,5 mg%	6,70 mg%	*1,50* mg%	7,26
Gans 2	—	—	*1,03* mg%	7,31

Damit glauben wir den Beweis erbracht zu haben, daß auch die *normalerweise schlechte Gerinnungsfähigkeit* des *Gänseblutes ursächlich* mit dem *langsamen Ablauf* der *Blutglykolyse* verknüpft ist. Die *physiologische Gerinnungsverzögerung* des *Gänseblutes* und die *pathologische* des *hämophilen menschlichen Blutes* lassen sich auf *ein und dasselbe ursächliche* Moment zurückführen. „*Physiologische Hämophilie*“ der Gans und „*pathologische Hämophilie*“ des Menschen sind bezüglich des Gerinnungssystems ihrem Wesen nach *gleich*.

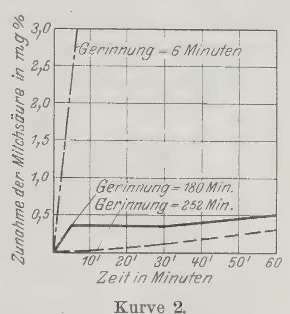
Um dieses beiden Blutarten gemeinsame biologische Verhalten möglichst deutlich zu zeigen, geben wir in den folgenden Kurven 1 und 2 eine graphische Darstellung der Glykolyse des Gänse- und hämophilen menschlichen Blutes, wobei die in Tab. 1 angegebenen Werte von einem menschlichen Blute mit normaler Gerinnungszeit zur übersichtlicheren Charakterisierung mit eingezeichnet sind. Es drückt sich in diesen Kurven auch sehr prägnant, die *Parallelität* zwischen Geschwindigkeit der *Blutglykolyse* und *Blutgerinnungszeit* aus.

Wir haben schon in der theoretischen Einleitung zu dieser Arbeit auf unsere früheren Untersuchungen hingewiesen, welche erstmals den Nachweis erbrachten, daß alle gerinnungshemmenden Stoffe nicht nur die Milchsäurebildung herabsetzen, sondern auch die oxydative

Phase der Glykolyse völlig aufheben. Von *Meyerhof*[1] wurde zuerst die hemmende Wirkung der Oxalate auf die Milchsäurebildung im Muskelbrei erkannt. Ausgedehnte Untersuchungen liegen diesbezüglich für das Gebiet der Hämoglykolyse von *Bürger*[2] vor. Besonders waren es aber die Arbeiten von *Embden* und seinen Schülern[3], wodurch die Bedeutung der *verschiedenen Ionen* in ihrem antagonistischen Verhalten für die Muskelfunktion klargelegt wurde. Hier interessiert vor allem die dort erbrachte Feststellung von der besonders stark *hemmenden Wirkung* des *Fluors* auf den *glykolytischen Prozeß*. Ob es sich dabei um eine Begünstigung der Synthese durch das Fluor handelt, wie *Embden* will, oder ob das Fluor den Zerfall des bei der Zuckerspaltung intermediär gebildeten Phosphorsäureesters hemmt, wie *Meyerhof*[4] nachgewiesen zu



Kurve 1.



Kurve 2.

——— = Hämophilie (Fall R.). – – – – = Gans 1. – · – · – = Normaler Mensch.

haben glaubt, soll hier unentschieden bleiben. Diese Frage hat für unsere eigenen Untersuchungen zunächst noch eine sekundäre Bedeutung. Die Wirkung des Fluors auf den Ablauf des Gerinnungsprozesses unterscheidet sich aber insofern von allen anderen gerinnungshemmenden Stoffen als *sein Angriffspunkt*, wie wir früher zeigen konnten[5], *ausschließlich* die *corpusculären Blutelemente* sind. Es erschien uns deshalb wünschenswert vergleichende Blutanalysen bezüglich des *Fluorgehaltes* durchzuführen gerade im Hinblick auf die Hämophilie.

Über das Vorkommen des Fluors in der Natur ist nicht allzu viel bekannt. Vor allem ist die biologische Bedeutung des Fluors bisher sehr stiefmütterlich behandelt. Besser sind wir über die toxikologische Seite desselben unterrichtet. Zum großen Teil dürfte diese Geringschätzung des Fluors darin gelegen sein, daß sein Nachweis nicht leicht ist,

[1] Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **188**. 1921.
[2] Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **31**. 1923.
[3] Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **134**, **140**. 1924.
[4] Biochem. Zeitschr. **178**. 1926.
[5] Biochem. Zeitschr. **140**. 1923.

und zudem die Methoden vielfach unsicher sind. So sind auch die Angaben über das quantitative Vorkommen des Fluors vielfach divergierend.

Jedenfalls sind fluorhaltige Minerale in der Natur sehr weit verbreitet. Fluor wurde im Meer- und Flußwasser, und vor allem in der Ackererde nachgewiesen. Dementsprechend kommt es im Pflanzenreich allgemein vor, und damit ist auch sein Vorhandensein im Tierreich ohne weiteres verständlich. So konnte von *Tamman*[1] und *von Zdarek*[2] das Fluor in allen *tierischen* und *menschlichen* Organen nachgewiesen werden. Die relativ größten Mengen fanden sich im Knochen, in Leber, Niere und im Blute. Dabei scheint uns der Hinweis von *Zdarek*, daß selbst in Wasser so unlösliche Verbindungen wie Fluorcalcium durch die gleichzeitige Anwesenheit von *Kohlensäure* an *Löslichkeit* gewinnen, von Bedeutung, da im tierischen Organismus die Kohlensäure auf Grund des Massenwirkungsgesetzes die *stärkste* physiologische Säure ist.

Wir haben nun die verschiedensten Blutarten auf ihren Fluorgehalt untersucht. Über die dabei festgestellten Werte orientiert die Tab. 12.

Tabelle 12. *Vergleichende Fluoranalysen des Blutes.*

Blut von	Fluorgehalt in mg%	Gerinnungszeit
Mensch normal	0	—
Hund	0	5 Min. 10 Sek.
Katze	0	4 „ 45 „
Kaninchen	0,75	15 „ 30 „
Huhn	1,20	4 „ 40 „
Ente	0,51	21 „
Gans I	1,50	252 „
Gans II	1,03	92 „
Hämophilie Fall Rehm	*2,925*	180 „
Hämophilie Fall Jäger	*3,965*	150 „

Wir benützten zur quantitativen Bestimmung die colorimetrische Titanmethode von *George Steiger*[3]. Wegen der Einzelheiten verweisen wir auf die Originalarbeit. Die zu den Analysen verwandten Blutmengen betrugen 10 bis 20 ccm.

Wir haben nun bei *gesunden* Menschen *niemals* Fluor im Blut nachweisen können, wobei betont werden muß, mit der von uns durch-

[1] Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**. 1888.

[2] Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**. 1910.

[3] Journ. of the Americ. chem. soc. **30**, 219. 1908. Diese Methode wurde uns von dem bisherigen Leiter der anorganischen Abteilung des chemischen Instituts, Herrn Prof. *Schwarz*, als zuverlässig bezeichnet. Wir sind für diesen Hinweis und die vielfache Unterstützung Herrn *Schwarz* zu großem Danke verpflichtet.

geführten Methode und bei den oben angegebenen *kleinen* Blutmengen. Hätten wir die Möglichkeit gehabt, große Blutmengen zu analysieren, so hätten wir sicher Spuren gefunden. Für unsere Fragestellung war das aber insofern belanglos, als uns nur eine die physiologischen Spuren überschreitende Menge bei vergleichenden Untersuchungen interessierte. Ebenso erhielten wir im Blute von Hunden und Katzen regelmäßig ein *negatives* Resultat.

Im Kaninchen- und Vogelblut ließ sich jedoch *konstant* reichlich Fluor feststellen. Fraglos spielt hier die Art der Ernährung eine wesentiche Rolle. Besonders auffallend ist es aber, daß die *höchsten Fluorwerte 'm Blute der beiden Hämophilen* aufgefunden wurden, sehr im Gegensatz :um Blute gesunder Menschen. Dieser Befund ist umso bemerkensverter, als die Angaben in der Literatur über das Vorkommen von Fluor m Blute des Menschen zwischen 2—3 mg in einem Kilogramm Blut ariieren. Da sich die in der Tab. 12 wiedergegebenen Zahlen auf mg% eziehen, so ist in den beiden Fällen von Hämophilie der Fluorgehalt les Blutes um das *10fache gegen die Norm gesteigert.* Weitere Unteruchungen müssen entscheiden, ob diese Erhöhung des Fluorspiegels des Blutes für die Hämophilie pathognomonisch ist.

In Anbetracht der von uns für das hämophile Blut nachgewiesenen erzögerten Glykolyse fällt dieser *Steigerung* des *Fluors* im Blute zweifelshne *ätiologisch* eine bedeutsame Rolle zu. Die oben schon erwähnte Virkung des Fluors, im Sinne einer *Hemmung* der Glykolyse, zwingt u der Annahme, den *vermehrten* Fluorgehalt des *Hämophilieblutes* in *rsächliche* Beziehung zu der *Gerinnungsverzögerung* zu bringen. Das ersagen der Calciumtherapie bei der Hämophilie spricht keinesfalls agegen, da, wie wir in unserer obenerwähnten Arbeit schon dargelegt aben, bezüglich des Gerinnungsvorganges, Fluor und Calcium durchaus icht antagonistisch zu wirken brauchen.

Wenn man in der Tab. 12 den Blutfluorgehalt mit den Gerinnungseiten vergleicht, so findet man *nicht* durchweg eine Proportionalität vischen Fluorgehalt und Gerinnungszeit des Blutes. Dabei muß man er bedenken, daß für einzelne Tierklassen, vor allem die Pflanzen- und örnerfresser, ein hoher Fluorgehalt des Blutes *anscheinend physiologisch* t, so daß hier im Laufe der Entwicklungsgeschichte Anpassungsscheinungen zur Geltung kommen dürften.

Von vielen Autoren wird zur Erklärung das hämophilen Symptomenomplexes neben der Gerinnungsstörung noch eine *Alteration des Gefäßstems,* im Sinne einer leichteren Duchlässigkeit desselben, angenommen. nsere Untersuchungen können darauf keine Antwort geben. Immerin könnten die von uns nachgewiesenen Störungen im Fluorushalt des Hämophilen auch eine Rolle spielen, da ja gerade das *llagene Gewebe* im Knochen, Knorpel und Bindegewebe reichlich

Fluor enthält und nach den Untersuchungen *Tappeiners*[1] a
speicherungsfähig ist.

Es erübrigt sich, an dieser Stelle auf die verschiedenen Theorien v
Wesen der Hämophilie näher einzugehen, da wir selbst von neuen
perimentellen Grundlagen aus unsere Untersuchungen begonnen hab
Immerhin möchten wir auf einige wesentliche Gesichtspunkte zurü
greifen. Vor allem waren es die grundlegenden Untersuchungen
Hermann Sahli[2], die dem Hämophilieproblem ein sicheres Fundam
schufen. Nach ihm genügt die herabgesetzte Gerinnungsfähigkeit
Blutes nicht allein zur Erklärung des klinischen Bildes der Hämophi
sondern dieser Störung koordiniert besteht eine „fehlerhafte chemis
Beschaffenheit der Gefäßwände“.

Es handelt sich im weitesten Sinne um eine *celluläre Anoma*
nicht nur der corpusculären Elemente des Blutes, sondern auch ande
Zellen, vor allem der Gefäßendothelien. *Morawitz* und *Lossen* gelang
zu einem ähnlichen Standpunkte[3]. Durch diese „celluläre Abartur
kommt es zu einem Mangel an Thrombokinase. *Frank* und *Hartma*
sehen dagegen das Wesen der Hämophilie in einem „Übermaß an stab
sierenden Substanzen“ im hämophilen Blute, wodurch die Bildung
Thrombogens erschwert wird.

Da wir, wie ausführlich dargelegt wurde, die Existenz eines *spez*
schen Gerinnungsfermentes ablehnen, muß auch unsere Auffassung v
Wesen der Hämophilie eine andere sein. Wir glauben auch in die
Arbeit den Beweis erbracht zu haben, daß das *ätiologische* Moment
die hämophile Gerinnungsstörung in dem *verzögerten Ablauf der Bl*
glykolyse gelegen ist. Wir sehen in diesem für die Hämophilie auf
fundenen Nachweis einer *pathologischen Hämoglykolyse*, eine fe
Stütze für unsere Theorie der Blutgerinnung überhaupt. Damit, d
die *corpusculären* Elemente des Blutes die *Träger* des *glyko*lytisch
Fermentes sind, möchten auch wir der *zellulären Abartung*, im Sin
von *Sahli* und *Morawitz*, in der Pathogenese der Hämophilie ei
ausschlaggebende Rolle zuerkennen. Sicher kommt in dieser B
ziehung den *Thrombocyten* eine große Bedeutung zu, da wir in unser
experimentellen Untersuchungen wahrscheinlich gemacht haben, d
sie an der *Blutglykolyse* lebhaften Anteil haben. In diesem Sin
sprechen auch Untersuchungen von *Endres* u. *Kubowitz*[5], die dart
konnten, daß die Thrombocyten einen sehr intensiven Stoffwech
besitzen.

---

[1] Zeitschr. f. Biol. **28**.
[2] Zeitschr. f. klin. Med. **56**. 1905 und Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99**. 19
[3] Dtsch. Arch. f. klin. Med. **94**. 1908.
[4] Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 10.
[5] Biochem. Zeitschr. **191**. 1927.

Dadurch, daß wir das glykolytische Ferment an die Spitze des Gerinnungsvorganges im physiologischen und pathologischen Geschehen stellen, ist aber die Blutgerinnung, das soll nochmals besonders betont werden, *noch keineswegs ein Fermentprozeß*. Die Glykolyse gibt den *Anstoß* zur Gerinnung des Blutes. Letztere ist die *unabänderliche Folge* der Blutglykolyse, und sie ist in *ihrem zeitlichen Ausmaß absolut gebunden* an den *Verlauf der Blutzuckerzerstörung*. So sehen wir, daß schon physiologischerweise hier große Variationsbreiten bestehen. Aber immer zeigt sich die *Proportionalität* zwischen Glykolysegeschwindigkeit und Gerinnungszeit. Auch im pathologischen Gerinnungsablauf des *hämophilen* Blutes konnten wir nun diese Übereinstimmung aufdecken. Diese *Verlangsamung der Blutglykolyse* mit ihrem *Korrelat der verzögerten Blutgerinnung* zeigt sich physiologischerweise bei gewissen Vogelarten, vor allem den Gänsen. Wir konnten dartun, daß diese „*physiologische Hämophilie*" der Gänse, als Gerinnungsphänomen, der „*pathologischen Hämophilie*" des *Menschen völlig wesensgleich* ist. Das scheint uns, von dem Gesichtspunkt einer Pathologie der Glykolyse aus, phylogenetisch bemerkenswert.

Wir glauben so den Nachweis erbracht zu haben, daß das *Wesen der Hämophilie in einer Abschwächung* der *Blutglykolyse* zu suchen ist, wobei den *Trägern* des glykolytischen Ferments, den corpusculären Blutelementen, eine hauptsächliche Rolle für die pathologische Verlaufsart dieses Prozesses zufallen dürfte, sei es, daß es sich um eine verzögerte Abgabe dieses Ferments auf Grund struktureller Abartung, sei es, daß es sich um Änderungen der stofflichen Zusammensetzung handelt. Vielleicht setzt an dieser Stelle die Wirkung des *Fluors* ein. Das Fluor hat, wie wir früher gezeigt haben, seinen Angriffspunkt ausschließlich an den Blutzellen. Daß es als solches frei im Plasma vorkommt, ist physiologisch undenkbar. Die von uns im Hämophilenblut nachgewiesenen stark vermehrten Fluormengen können aber *unmöglich* biologisch bedeutungslos sein. Ihre Zellbeeinflussung dürfte sich aber unserer Auffassung nach *nicht nur* auf die Blutzellen beschränken. Die *hämophile Gerinnungsstörung* des Menschen ist also ihrem *Wesen* nach eine *pathologische Blutglykolyse*, die interessanterweise stammesgeschichtlich als *physiologischer Vorgang* bei gewissen Tierklassen auftritt.

Zusammenfassung:

1. Einleitend wird eine *neue* auf Grund früherer experimenteller Arbeiten aufgestellte Theorie der Blutgerinnung dargelegt. Ein *spezifisches* Gerinnungsferment wird *abgelehnt*. *Blutgerinnung und Blutglykolyse* verlaufen in ihrem *zeitlichen Ausmaß proportional*. Die Causa movens des Gerinnungsprozesses sind die bei der Glykolyse sich bildende Milchsäure resp. deren Abbauprodukte, *chemische Phase* des Gerinnungs-

prozesses. In der zweiten Phase, der *physikalisch-chemischen*, kommt zu einer Ausfällung der Plasmaeiweißkörper im isoelektrischen Punk durch die beim Blutzuckerabbau entstehenden Säuren.

2. An zwei Hämophilen, Angehörigen der bekannten Bluterfamil Mampel, konnte eine *Bestätigung* dieser *theoretischen* Vorstellung e bracht werden. Das *hämophile* Blut zeigte eine *sehr stark verzöger Blutglykolyse parallelgehend der Gerinnungsverzögerung.* Eingriffe, welc die Glykolyse steigerten, verkürzten entsprechend die Gerinnungszei Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß die schlechte Gerinnbarke des *Gänseblutes ebenfalls* auf einer verminderten Blutglykolyse beruh Diese „*physiologische*" *Hämophilie* ist also ihrem *Wesen* nach der „*path logischen*" *Hämophilie des Menschen gleichzusetzen.*

3. Im Blute der beiden Hämophilen konnte ein *vermehrter Fluorgeha* festgestellt werden, und zwar bis zum *10fachen* Betrage der Norm. B den Beziehungen des Fluors zum Ablauf der Glykolyse wurden eingehen pathogenetische Gesichtspunkte erörtert. Das *Wesen der Hämophil ist in der gestörten Blutglykolyse* zu suchen.

(Aus der Medizinischen Klinik Kiel. — Direktor: Prof. Dr. *A. Schittenhelm.*)

Bact. abortus Bang als Erreger septischer Erkrankungen beim Menschen.

Von
Dr. Horst Habs,
Assistent der Klinik.

Mit 7 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 26. Januar 1928.*)

Als *Bang*[1] im Jahre 1897 das Bacterium abortus infectiosi als den Erreger des seuchenhaften Verwerfens der Rinder beschrieb, schien zunächst der neuentdeckte Mikroorganismus auf diese eine Tierart spezifisch eingestellt zu sein. Aber schon *Bang* selbst konnte die künstliche Übertragbarkeit der Infektion auf Schafe und Pferde nachweisen. Später sind auch *natürliche* Infektionen bei den verschiedenen Haustieren bekanntgeworden. In Infektionsversuchen ließ sich ferner die Empfänglichkeit der sämtlichen gebräuchlichen Laboratoriumstiere für die Infektion mit dem Bacterium Bang zeigen.

1922 stellen *Klimmer* und *Haupt*[2] in einer ausführlichen Arbeit, auf die wir hinsichtlich der Einzelheiten verweisen können, die über die biologischen Eigenschaften, insbesondere über die Pathogenität des Abortusbacterium bekannten Tatsachen zusammen und untersuchten die Frage, ob — in Hinblick auf die weite Verbreitung des Bacteriums und die Empfänglichkeit aller Tierarten, auch der Affen, für diese — mit der Möglichkeit einer gelegentlichen Übertragung auf den Menschen zu rechnen sei. Wenn auch gesicherte Tatsachen hierfür noch nicht vorlagen, kamen die Autoren doch zu dem Schluss, daß diese Möglichkeit bestände und in weiteren Untersuchungen klarzustellen sei. Auffallend ist allerdings, daß bis jetzt noch niemals Laboratoriumsinfektionen beschrieben worden sind, obwohl bei der üblichen Bekämpfung der Rinderseuche durch Vaccination von seiten der Tierärzte reichlich mit vollvirulentem Material gearbeitet wird*.

* Bei den von *Huddleson* berichteten Fällen (ref. Zentralbl. f. Bakt. I, 83, 549) ist eine Melitensisinfektion nicht mit Sicherheit auszuschließen.

Daß unter geeigneten Bedingungen es doch beim Menschen zu einer Infektion kommen kann, zeigen die im letzten Jahre beschriebenen Fälle (*Steinert*[3], *Kreuter*[4], *Dietel*[5], *Veilchenblau*[6]), die hinsichtlich ihrer Pathogenese Laboratoriumsinfektionen gleichzustellen sind. Alle 5 Fälle betreffen Tierärzte, bei denen eine cutane Infektion gelegentlich des Ausräumens der adhärenten Placenta nach infektiösem Abort angenommen wird. Zu diesem Infektionsmodus scheint auch der Fall zu gehören, den *Kirschner* und *Knust*[7] aus Niederländisch-Indien mitteilen; es handelt sich um den Diener in einem abortus-verseuchten Stall, der an einer fieberhaften Erkrankung litt. Die Diagnose wurde hier wie auch in den deutschen Fällen serologisch gestellt. — Bei diesen Erkrankungen handelt es sich also entsprechend anderen Zoonosen, die gelegentlich den Menschen befallen, um massive Infektionen bei besonders exponierten Individuen. Sind sie demzufolge zunächst nur für einzelne Berufsgruppen von Bedeutung, so sind sie uns doch als Beweis wichtig, daß das Bakterium Bang überhaupt für den Menschen virulent sein kann. Und in diesem Fall ist die Frage zu beantworten, ob außer der Gefährdung dieses Personenkreises auch eine der Allgemeinheit besteht. Eine solche scheint bei der Epidemiologie des Erregers anzunehmen zu sein, wenn wir die Übertragungsarten bei den Tieren berücksichtigen. Dort ist einmal der genitale Übertragungsmodus bekannt, bei der die Infektion durch Bullen, bei denen sich die Krankheit in entzündlichen Erkrankungen der Genitalorgane manifestieren kann, während des Sprunges erfolgt. Der wesentlich wichtigere scheint jedoch der enterale zu sein, bei dem die Bakterien durch verschmutztes Futter in den Verdauungskanal gelangen und von dort in den Körper eindringen.

Auch im Tierversuch ist der enterale Infektionsweg möglich, und von besonderem Interesse für die menschliche Pathologie ist es, daß bei Affen Erkrankungen durch infiziertes Futter erzeugt werden konnten. — Unter den menschlichen Nahrungsmitteln besteht bei einer Gruppe eine weitgehende Verunreinigung durch Abortusbakterien: bei der Milch und den Milchprodukten. Denn ein Hauptansiedlungsherd der Bakterien im Tierkörper ist außer dem Uterus, in dem es zu dem den Abort bewirkenden Veränderungen kommt, die Milchdrüse.

Von den erkrankten Tieren scheiden über 40%, zum Teil durch Jahre hindurch, den Erreger mit der Milch aus. Bei der großen Verbreitung der Seuche in Deutschland ist also nicht nur mit einer Infektion der Milch aus verseuchten Beständen zu rechnen, sondern auch in mindestens 10% *aller* Marktmilchproben ist das Bacterium Bang nachweisbar.

Besteht also eine, wenn auch nur sehr geringe, Pathogenität des Abortusbakterium für den Menschen, so ist mit Möglichkeit einer enteralen Infektion durch Milchgenuß zu rechnen.

Wir haben deshalb bei septischen Erkrankungen ungeklärter Ätiologie die Möglichkeit einer Abortuserkrankung erwogen und können aus dem Jahr 1927 über *4 Fälle* berichten, bei denen wir die Diagnose auf Bang-Infektion gestellt haben.

Fall 1. Am 15. I. 1927 wurde der landwirtschaftliche Verwalter H. Mei. unter Typhusverdacht in die Klinik eingeliefert (Abb. 1—3).

Familienanamnese belanglos. Patient kann sich an Kinderkrankheiten nicht mehr erinnern und will früher nie ernstlich krank gewesen sein. Insbesondere werden Geschlechtskrankheiten negiert. Im Feld Schutzimpfung gegen Typhus.

In den Weihnachtstagen 1926 traten, angeblich nach reichlichen Mahlzeiten, Durchfälle auf. In den folgenden Tagen fieberte Patient etwas und hatte Rückenschmerzen, ohne daß das Allgemeinbefinden stärker beeinträchtigt wurde. Patient suchte einen Arzt auf, der ihn, nachdem sich der Zustand nicht wesentlich bessert, der Klinik überweist. Andere Infektionskrankheiten sind in der Umgebung des Patienten nicht beobachtet worden.

Befund: Kräftig gebauter Mann in gutem Ernährungszustand, mit kräftig entwickelter Muskulatur, genügendem Fettpolster und gut durchbluteter Haut. Keine Ödeme. Kein Exanthem. Keine Drüsenschwellungen. Sensorium frei. Temperatur 39,2°. Gewicht 62 kg.

Kopf: Frei beweglich, nicht druck- oder klopfempfindlich. Nervenaustrittspunkte frei. Mimische Muskulatur intakt.

Augen: Conjunctiven frei. Keine Augenmuskelstörungen. Pupillen mittelweit, gleich, rund, reagieren auf Licht und Konvergenz. Augenhintergrund frei.

Nasennebenhöhlen und Mittelohr o. B.

Mund: Zunge feucht, im ganzen ziemlich stark weißlich belegt. Gebiß gut erhalten. Weicher Gaumen etwas gerötet. Tonsillen und Rachen frei.

Hals: Keine Drüsenschwellungen. Keine Struma.

Wirbelsäule: Frei beweglich, nicht klopfempfindlich.

Thorax: Normal gebaut, kräftig gewölbt, mit ausreichend tiefen Atembewegungen. Lungen: Grenzen an normaler Stelle, gut verschieblich. Überall auter Klopfschall und Vesiculäratmen ohne Nebengeräusche. Herz: Nach Lage, Größe, Form normal. Töne rein. Aktion regelmäßig. Puls gut gefüllt und gepannt. Frequenz, R.R. 115/60. Ekg. normal.

Abdomen: Etwas gebläht, keine abnorme Resistenz oder Druckempfindlicheit. Milz nicht palpabel, perkutorisch nicht vergrößert. Leber nicht vergrößert.

Extremitäten frei. Nervensystem: Haut- und Sehnenreflexe normal auslösbar, eine pathologischen Reflexe. Keine gröberen Sensibilitätsstörungen.

Blut: WaR. negativ, S.-G. negativ. Bilirubin im Serum direkt negativ, ndirekt 0,46 mg%. Blutsenkung (*Westergreen*): 1 Stunde 5, 2 Stunden 12, 4 Stunden 95 mm. Blutbild: Hämoglobin 72 = 90%, 4580000 Erythrocyten, 000 Leukocyten! Ausstrich: 9 Stabkernige, 39,5 Segmentkernige, 38,5 Lymphoyten, 2,5 Eosinophile, 9,5 Monocyten, 1,0 Mastzellen.

Urin: Eiweiß negativ, Zucker negativ, Urobilin negativ, Urobilinogen normal, iazo +. Sediment o. B.

Das Krankheitsbild der Allgemeininfektion ohne nachweisbaren rganbefund ließ also im Zusammenhang mit dem Ergebnis der Laboatoriumsuntersuchung (Diazo, Leukopenie mit relativer Lymphoytose, Blutsenkung nicht beschleunigt) die Wahrscheinlichkeitsdiagnose ıf eine *typhöse* Erkrankung stellen. Die bakteriologische und sero-

logische Untersuchung verlief jedoch völlig negativ. Die Widalsche Reaktion auf Typhus und Paratyphus war wiederholt negativ; weder aus dem Blut noch aus dem Urin oder dem Stuhl konnten bei zahlreichen Untersuchungen pathogene Keime gezüchtet werden.

Die Röntgenuntersuchung von Herz und Lungen ergab keinen pathologischen Befund, insbesondere keinen Anhalt für Miliartuberkulose.

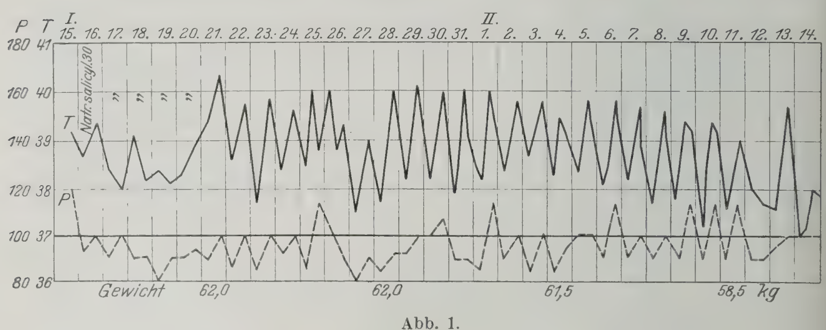


Abb. 1.

In der 1. Beobachtungswoche blieben die Temperaturen unter Salicyl unregelmäßig zwischen 38 und 39°, ohne daß sich am organischen Befund etwas änderte. Vom 21. I. an nahmen die Temperaturen einen regelmäßigen intermittierenden Charakter an, ohne daß Schüttelfröste auftraten. Die Milz wurde eben unter dem Rippenbogen als weiche Zunge palpabel. Bakteriologische Untersuchungen hatten auch weiterhin keinen Erfolg. Die Diazoreaktion wurde negativ, während sich am weißen Blutbild und an der Blutsenkung nichts wesentliches änderte. Auffallend war, daß in dieser Zeit, in der die Abendtemperatur fast regelmäßig 40° erreichte, der Patient keineswegs einen schwerkranken Eindruck bot, sondern abgesehen von gelegentlichen Klagen über leichte Rückenschmerzen sich *völlig wohl und kaum angegriffen* fühlte, im Bett las und schrieb. Auch objektiv trat keine stärkere Beeinflussung des körperlichen Zustandes auf. Bei gutem Appetit hielt sich das Gewicht fast auf dem Anfangswert; es trat keine sekundäre Anämie auf. Für Endokarditis fand sich kein Anhalt. Am 4. II. trat eine leichte Druckempfindlichkeit des linken Sternoclaviculargelenks auf, die in wenigen Tagen wieder abklang.

Bakteriologisch und serologisch wurde auch weiterhin kein Befund erhoben. Insbesondere fielen auch Widalreaktionen auf die selteneren Erreger der Typhus-Enteritisgruppe (Bact. paratyphi A, Paratyphi CI und CII, Suipestifer, Voldagsen, Gärtner), die im Untersuchungsamt am Hygienischen Institut (Prof. *Bitter*) vorgenommen wurden, negativ aus.

Blutkulturen wurden auch weiterhin aerob und anaerob angelegt, ohne daß es je zu einem Wachstum von pathogenen Keimen gekommen wäre. Eine A.-T.-Reaktion 1 : 1 Mill. verlief negativ. Die Lumbalpunktion ergab einen völlig normalen Liquor. Duodenalsondierung und Magen-Darmuntersuchung zeigten keinen pathologischen Befund.

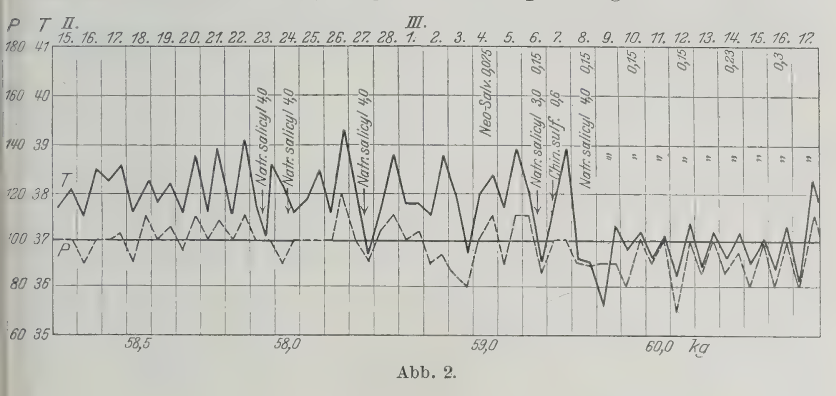


Abb. 2.

Vom 12. II. ab nahm die Temperaturkurve einen unregelmäßigen Charakter an. Die Milz war dauernd als schmale weiche Zunge palpabel; eine Unreinheit des ersten Tones über der Herzspitze ließ bei dem sonst negativen Organbefund jetzt eine Endokarditis als Wahrscheinlichkeitsdiagnose annehmen. Ein Adrenalinversuch zeigte normales Verhalten des Blutbildes; eine 20 Minuten nach 0,001 Adrenalin angelegte Blutkultur (*Thannhauser*[8]) blieb wiederum steril. Charakteristisch für den Fiebertyp war, daß sich die Temperaturen prompt durch mittlere Dosen Salicyl drücken ließen (24. II., 27. II., 6. III.), während Chinin ohne Einfluß blieb (7. III). Vom 8. III. ab wurde daher mit einer regelmäßigen Medikation von täglich 4,0 Natr. salic. begonnen, mit dem Erfolg, daß von jetzt ab die Temperaturen völlig zur Norm übergingen.

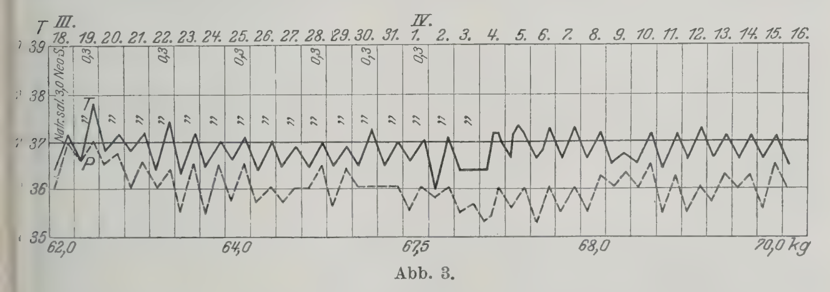


Abb. 3.

Gleichzeitig wurden als antiinfektiöse Therapie kleine Dosen Neosalvarsan in kurzen Abständen injiziert (*Schittenhelm*, Med. Gesellsch.

Kiel 17. VI. 1926[9]). Die Milzschwellung ging zurück. Der Patient fühlte sich subjektiv völlig wohl und nahm ständig an Gewicht zu, so daß die Therapie am 4. IV. abgebrochen werden konnte. In der Folgezeit trat kein Fieber oder sonstige Krankheitserscheinungen auf, so daß der Patient am 16. IV. als geheilt entlassen werden konnte.

Epikritisch wurde eine *septische* Infektion *ungeklärter Ätiologie* mit unbekanntem Sitz des Sepsisherdes angenommen. Als Eintrittspforte kam der Anamnese nach vielleicht der Verdauungstrakt in Frage.

Am 25. VII. stellte sich Patient wieder vor. Er war seit seiner Entlassung wieder voll arbeitsfähig und ohne Beschwerden gewesen; Fieber war nicht wieder aufgetreten. Bei der Untersuchung ergab sich kein krankhafter Befund, Urin, Blutbild und Blutsenkung erwies sich als normal. — Auf Befragen gab der Patient jetzt an, daß im Herbst 1926 unter dem Viehbestand des Gutes, auf dem er beschäftigt war, die Verwerfseuche aufgetreten sei und fast den ganzen Bestand ergriffen hätte, so daß es dagegen schutzgeimpft wurde. In direkte Berührung mit abortierenden Tieren sei er aber seines Wissens nicht gekommen. Dagegen hatte Pat. in der fraglichen Zeit sehr reichlich Milch — „wie Wasser“ — getrunken.

Da schon während der Behandlungszeit auf Grund der Beschäftigung des Patienten an eine Infektion mit einem Tierseuchenerreger gedacht war, wurde jetzt infolge der Angaben des Patienten eine nachträgliche Stellung der Diagnose durch die Widalsche Reaktion versucht. Das Serum des Patienten *agglutinierte* einen Stamm des Bact. abortus infectiosi Bang, der vom Reichsgesundheitsamt zur Verfügung gestellt war, bis 1 : 1000 ziemlich grobflockig, bei 1 : 2000 noch deutlich im Agglutinoskop erkennbar.

Im Gegensatz zu den bisher in Deutschland bekannten Infektionen mit Bact. Bang ließ sich eine Verletzung der Haut als Eingangspforte nicht nachweisen. Wenn also eine enterogene Infektion anzunehmen war, so mußten wir schließen können, daß das Bact. Bang beim Menschen nicht nur gelegentlich Berufsinfektionen hervorrufen kann in Fällen, in denen eine direkte Berührung mit hochinfektiösem Material stattfand, sondern daß auch eine indirekte Infektion durch verunreinigte Nahrungsmittel, insbesondere Milch, wenn auch in seltensten Fällen, stattfinden kann.

Ein Beweis für diese Annahme dürfte der zweite von uns beobachtete Fall sein:

Fall 2. Die aus gesunder Familie stammende, früher nie ernstlich kranke 13jährige Anni Schm. erkrankte am 3. IX. 1927 mit hohem Fieber, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit. Irgendein organischer Befund wurde nicht erhoben. Die Patientin wurde daher vom behandelnden Arzt am 14. IX. der Klinik überwiesen (Abb. 4).

Es handelt sich um ein kräftig gebautes Mädchen in gutem Ernährungszustand. Kein Exanthem. Schleimhäute reizlos. An den inneren Organen wird kein pathologischer Befund erhoben. Die Milz ist nicht palpabel. Urin: frei von pathologischen Bestandteilen, Diazo negativ. Blut: WaR. negativ. Bilirubin direkt negativ, indirekt 0,66 mg%. 7800 Leukocyten, davon 5% Stabkernige, 44% Segmentkernige, 46% Lymphocyten, 5% Monocyten, Eosinophile fehlen. Blutsenkung 1 Stunde 36 mm, 2 Stunden 67 mm, 24 Stunden 113 mm. Alle bakteriologischen und serologischen Untersuchungen auf Erreger der Typhusgruppe fielen negativ aus.

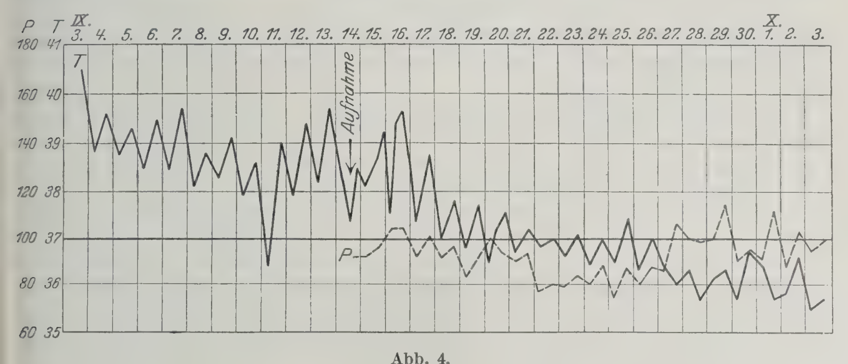


Abb. 4.

Dieser Befund im Verein mit dem für die schwere Infektion gutem Allgemeinzustand und subjektiven Wohlbefinden ließen nach den Erfahrungen des 1. Falles bereits klinisch eine Infektion mit dem Bangschen Bakterium als wahrscheinlich annehmen. Die Agglutination, die jetzt auch noch mit 2 vom Tierseucheninstitut der Landwirtschaftskammer Kiel (Dir.: Dr. *Kiessig*) zur Verfügung gestellten Stämmen durchgeführt wurde, bestätigte die Vermutung: Das Serum agglutinierte noch in der Verdünnung 1 : 1000 alle 3 Stämme. Eine Züchtung des Bact. gelang dagegen weder im Blut, noch im Stuhl oder Urin.

Das Fieber klang wenige Tage nach der Aufnahme ohne medikamentöse Beeinflussung ab. Am 20. Tage der Rekonvaleszenz trat eine schwere Angina lacunaris auf, die als interkurrent aufgefaßt wurde.

Von *besonderem Interesse* war in diesem Fall die *Anamnese*. Patientin gab mit Bestimmtheit an, daß sie *niemals* mit *Kühen in Berührung* gekommen sei. Dagegen ist der Vater Betriebsleiter einer Meierei. Ein Teil der Milch wurde von einem Gute bezogen, in dem der seuchenhafte Abort in der fraglichen Zeit vorgekommen war. Und von *dieser* Milch wurde stets ein Teil für den eigenen Haushalt verwendet. Eine uns eingesandte Probe dieser Milch ergab eine positive Agglutination bis 1:200.

Fall 3 (Abb. 5 und 6). Schudn., landwirtschaftlicher Arbeiter, 36 Jahre. Familienanamnese belanglos. Als Kind Masern, 1915 Ruhr, 1915 Gonorrhöe.

Seit Juni 1926 arbeitete Patient in einer Häckselschneiderei und leidet seitdem etwas unter Husten. Seit Ende September wurde das Allgemeinbefinden

und der Appetit etwas schlechter. Besonders nachmittags fühlte sich der Patient schlapp und etwas schwindelig, während in der Nacht leichte Schweiße auftraten. Am 20. IX. maß er abends 38,5° Fieber; seitdem stets nachmittags Temperaturen zwischen 38 und 39°, während sie morgens normal waren. Eine Chininbehandlung (3 mal 0,3 täglich) blieb ohne Erfolg. Patient wird deshalb zur Klärung der Diagnose am 12. X. der Klinik überwiesen.

Befund: Kräftig gebauter Mann in gutem Ernährungszustand. Gewicht 62,4 kg. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Muskulatur kräftig, Fettpolster gut entwickelt. Sensorium völlig frei.

Conjunctiven reizlos. Augenhintergrund, Ohren, Nasennebenhöhlen frei. Zunge nicht belegt. Rachenorgane ohne pathologischen Befund.

Lungen klinisch o. B. Röntgen: Rechter Hilus etwas dichter als links mit etwa bohnengroßem Kalkherd.

Herz klinisch und röntgenologisch o. B. Ekg. normal. Pulsfrequenz 75, Blutdruck 125/65 mm Hg.

Abdomen weich. Milz und Leber nicht vergrößert.

Extremitäten und Nervensystem frei.

Urin: Eiweiß negativ, Zucker negativ, Urobilinogen normal, Urobilin negativ, Diazo negativ, Indican negativ, Sediment o. B. Kultur steril.

Blut: WaR. negativ; S.G. negativ. Bilirubin im Serum: dir. negativ, indir. 0,71 mg%. Blutsenkung (*Westergreen*) 10, 21, 40 mm nach 1, 2, 24 Stunden. Blutbild: Hämoglobin 73 = 91%, 4610000 Erythrocyten. 6500 Leukocyten mit 6% Stabkernigen, 43% Segmentkernigen, 40% Lymphocyten, 4% Eosinophilen, 4,0 Monocyten, 3,0 Mastzellen.

Auch in diesem Falle wurde die Diagnose auf Infektion mit dem Bakterium Bang bereits auf Grund des klinischen Befundes gestellt. Das langdauernde remittierende Fieber bei einem vom Lande stammenden Patienten, der auch zur Zeit der Abendtemperaturen keinen schwer kranken, typhösen oder septischen Allgemeineindruck bietet, gibt im Verein mit dem negativen Organbefund und dem Blutbild ein unverkennbares Krankheitsbild.

Dementsprechend fielen auch alle bakteriologischen und serologischen Untersuchungen auf Erreger der Typhusgruppe negativ aus, und die nach den üblichen Methoden angelegten Blutkulturen blieben steril. Bei der Widalreaktion mit dem Bangschen Bakterium jedoch fand sich ein Titer von 1 : 3000. Dieser Befund blieb bei allen Untersuchungen der gleiche und später gelang auch die Züchtung eines Bacteriums aus dem Blute, das sich mit dem Bact. Bang identifizieren ließ (vgl. unten).

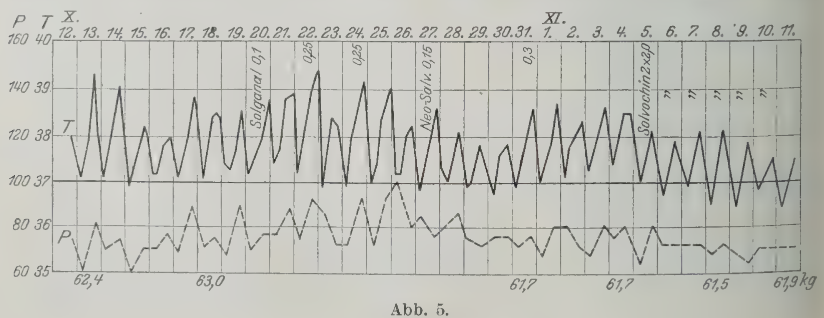


Abb. 5.

Der Verlauf der Krankheit entsprach ungefähr dem des 1. Falles. Die Temperaturkurve zeigte einen remittierenden Typus mit Abendtemperaturen bis 39°. Versuche zuerst mit Solganal, dann mit Neosalvarsan den infektiösen Prozeß zu beeinflussen, blieben zunächst ohne Erfolg. Dabei zeigte sich der Patient in der nächsten Zeit etwas stärker angegriffen, ohne jedoch wesentlich an Gewicht abzunehmen. Vom 5. XI. an wurden 2mal täglich 2 ccm Solvochin injiziert mit dem Erfolg, daß die Abendtemperaturen wesentlich geringer wurden, zeitweilig nur 37,5° erreichten. Beim Aussetzen des Mittels stieg das Fieber jedoch wieder an und erreichte dann trotz erneuter Chininmedikation einen neuen Gipfelpunkt am 22. XI., um dann unter Neosalvarsan und erneuten Solvochingaben endgültig zur Norm zurückzukehren. Wäh-

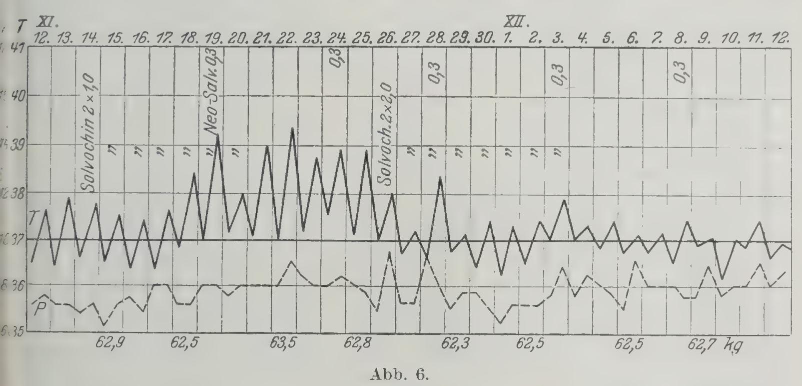


Abb. 6.

nd dieser letzten Fieberperiode wurde auch die Milz eben unter dem ippenbogen als weicher Tumor palpabel und hielt sich in dieser Größe och längere Zeit. Der Patient erholte sich sehr schnell von der letzten ieberattacke und erreichte das Anfangsgewicht bald wieder. Irgendelche Störungen traten in der Rekonvalszenz nicht auf, so daß er am . XII. entlassen werden konnte. (Pat. mußte später wegen erneuter emperatursteigerungen wieder die Klinik aufsuchen.)

Beim Vergleich dieser Fieberkurve mit denen der ersten Fälle ist der ellenförmige Verlauf der Erkrankung auffallend. Der erste Gipfel der mperatur scheint in der Zeit der Klinikaufnahme zu liegen, ein zweiter n 22. X., der nächste am 3. XI., der letzte große am 22. XI. und hließlich vielleicht noch eine geringe Nachzacke am 3. XII. Die Ähnkeit mit den klassischen Kurven des Maltafiebers, dem „undulant er" der Engländer, ist nicht zu übersehen; und anscheinend ist dieser ffallende Fieberverlauf nicht in Beziehungen zu der medikamentösen handlung zu setzen. Allerdings scheint nach jeder Salvarsaninjektion e leichte Temperaturreaktion eingetreten zu sein.

Suchen wir in diesem Fall nach der Eingangspforte der Infektion, so findet sich *keinerlei* Anhalt in der Anamnese und im Befund, der auf ein Eindringen der Bakterien durch die *Haut* hinweisen könnte. — Andererseits gab der Patient an, daß er seit vielen Jahren während der Arbeit reichlich *rohe Milch*, bis zu 1 Liter täglich, zu sich nähme. Die Milch stammte von einer Kuh, die der Patient nicht selbst hielt, so daß eine Infektion etwa durch die Wartung des Viehs auszuschließen ist. Über etwaiges Verkalben dieses Tieres war dem Patienten nichts bekannt, auch gelang es nicht, in einer Milchprobe durch Tierversuch die Bakterien nachzuweisen; doch ist die Annahme, daß die Infektion auf enteralem Wege erfolgte, die nächstliegende.

Fall 4 (Abb. 7). Der 40jährige Patient Klockg. hat als Kind Scharlach, 1912 eine Lungenentzündung durchgemacht und ist im übrigen stets gesund gewesen. Er arbeitet als Stahlrundschleifer. Er hat schon seit vielen Jahren die Gewohnheit, täglich 1—2 Liter *Milch zu trinken*, die er aus einer Meierei bezieht, in derem Viehbestand in der letzten Zeit infektiöses Verwerfen vorgekommen war. Er selbst kommt nicht mit Rindern in Berührung; er hat aber selbst bis zu diesem Sommer einige Schweine gehalten, auch Ziegen, deren Milch er aber nie getrunken hat.

Am 21. XI. erkrankte er abends mit Frieren und Fieberanstieg auf 38,8°. Irgendwelche Schmerzen oder Krankheitserscheinungen traten nicht auf, insbesondere auch nicht von seiten des Magen-Darmkanals. Irgendeine Verletzung oder Entzündung der Haut ist der Erkrankung ebenfalls nicht vorangegangen. Da das Fieber in der folgenden Zeit weiter anhielt, wurde er am 7. XII. der Klinik überwiesen.

Befund: Mittelgroßer Mann in mäßigem Ernährungszustand mit gut entwickelter Muskulatur. Etwas halonierte Augen, sonst keine Erscheinungen, die auf eine schwerere Störung des Allgemeinbefindens hinweisen. Sensorium völlig frei. Keine Hauterscheinungen, keine Lymphdrüsenschwellungen.

Kopf: frei beweglich, nicht druck- oder klopfempfindlich. Leichte Conjunctivitis des rechten Auges. Nase und Ohren frei. Zunge feucht, nicht belegt. Gebiß sehr defekt, ausgedehnte Alveolarpyorrhöe. Halsorgane frei.

Thorax: Herz und Lungen sind klinisch und röntgenologisch ohne krankhaften Befund. Pulsfrequenz 82.

Abdomen weich. Leber ist eben am Rippenbogen, die Milz 2 Querfinger unter dem Rippenbogen als ziemlich derber Tumor tastbar.

Nervensystem und Extremitäten sind ohne Befund.

Urin: Eiweiß + (Essbach $1^0/_{00}$), Zucker negativ. Urobilinogen nicht vermehrt. Urobilin negativ, Diazo negativ. Sediment: Massenhaft Leukocyten, vereinzelt Erythrocyten. Kultur: Spärlich Bact. coli und Staphylokokken.

Blut: WaR. negativ, S.G. negativ. Bilirubin im Serum: Direkt negativ, indirekt 0,88 mg%. Blutsenkung: 4, 8, 88 nach 1, 2, 24 Stunden. Blutbild: 5000 Leukocyten; im Ausstrich 18% Stabkernige, 44% Segmentkernige, 31% Lymphocyten, 7% Monocyten, Eosinophile fehlen.

Die serologischen und bakteriologischen Untersuchungen auf Typhus waren auch bei späteren Proben negativ. Da auch hier sofort auf Grund des klinischen Befundes eine Infektion mit Bact. Bang in Erwägung gezogen wurde, wurde eine Agglutinationsprobe mit dem Serum vorgenommen, die jedoch negativ ausfiel. Die sicher bestehende leichte Cystitis ließ darauf hin zunächst an eine gleichzeitig bestehende Pyelitis zur Erklärung des schweren Krankheitsbildes denken; doch es fand sich keinerlei Hinweis hierfür. Da das remittierende Fieber auch unter der Cylotropintherapie weiterbestand, Blutkulturen negativ blieben, und der Patient trotz der Temperaturanstiege auf über 40°, die unter nur ganz geringem Frösteln erfolgten, auffallend munter blieb, wurde die Agglutination auf Bact. Bang wiederholt, mit dem Erfolg, daß sie am 12. XII. bis 1 : 200, am 14. bis 1 : 3000, am 29. XII. bis 1 : 10000 positiv wurde, so daß die Diagnose gesichert erschien.

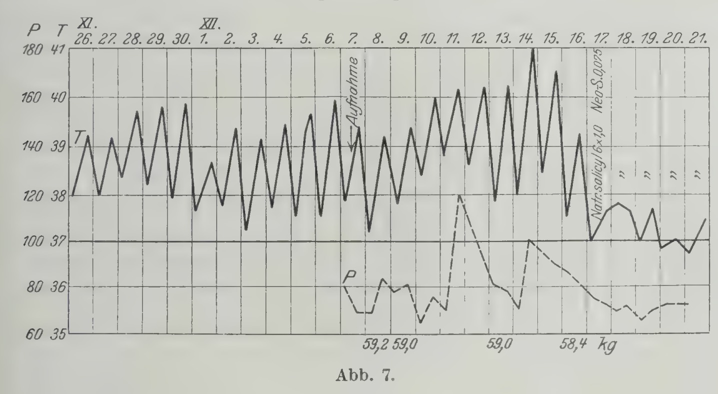


Abb. 7.

Daraufhin wurde am 16. mit der kombinierten Salicyl-Neosalvarsantherapie begonnen, die prompt Fieberabfall bewirkte. Während der Fieberattacken, soweit sie in der Klinik beobachtet wurden, war im ganzen nur ein Gewichtsverlust von $^1/_2$ kg aufgetreten. Die Diazoprobe war vom 13. bis 15., also auf der Höhe der Erkrankung, positiv.

Patient konnte am 30. XII. fieberfrei aus der Klinik entlassen werden*.

Auch in diesem Fall scheint die Annahme einer enterogenen Infektion in Anbetracht reichlichen Milchgenusses in der Anamnese am wahrscheinlichsten. Da bei dem Patienten auch eine Leberschwellung bestand, haben wir wie in den anderen Fällen versucht, den Erreger im Duodenalsaft nachzuweisen. Doch gelang es auf kulturellem Wege nicht. Ein Tierversuch mit einer Milchprobe verlief negativ. Nach allen Erfahrungen der Milchbakteriologie ist es jedoch sehr wahrscheinlich, daß

* Auch dieser Patient mußte später wegen wiederauftretender Fieberattacken nochmals in die Klinik aufgenommen werden.

bei einem derart reichlichen Genuß von Milch aus infizierten Ställen de öfteren Bang-Bakterien aufgenommen sind. Als Infektionsquelle auszu schließen wären die Ziegen. Da sie jedoch bereits seit längerer Zeit ab geschlachtet waren, ließ sich eine Untersuchung nicht mehr durchführen

Zu der *bakteriologisch-serologischen Diagnose* ist bei den beschrie benen Fällen zunächst ein wesentlicher Punkt zu betonen. Es besteht eine sehr nahe Verwandschaft zwischen dem Bact. abortus Bang und dem Bacterium melitense Bruce. Beide Bakterienarten sind weder morphologisch, noch durch die üblichen kulturellen und serologischen Methoden, noch durch den Tierversuch zu unterscheiden. Zahlreiche Merkmale, die zur Differenzierung angegeben wurden, ließen sich in Nachuntersuchungen nicht bestätigen. Die Ähnlichkeit ist vielmehr derart weitgehend, daß ein Teil der neueren Untersucher für ihre Identität eintritt. Aber die Stellung beider Mikroorganismen zueinander ist nicht nur eine Frage der Systematik, sondern von weittragender hygienischer Bedeutung, wesentlich vor allem dort, wo echtes Maltafieber, von Ziegen auf den Menschen übertragen, neben der Verwerfseuche der Rinder auftritt. Dementsprechend ist gerade hier, also vor allen in den Mittelmeerländern, diese Frage in den Nachkriegsjahren viel erörtert worden und in Zusammenhang damit die Beurteilung der Endemieen, bei denen Maltafiebererkrankungen der Menschen in Zusammenhang mit Verwerfseuche der Rinder beobachtet wurden. — Die wohl mit Recht herrschende Meinung dürfte die sein, daß die Stellung beider Bakterien zueinander am ehesten mit dem Verhalten des Typus humanus und des Typus bovinus des Mykobakterium tuberculosis zu vergleichen ist.

Wenn wir in *unseren* Fällen von *Bang-Infektion* und nicht von *Maltafieber* reden, so sind uns also nicht deskriptiv-bakteriologische, sondern epidemiologische Gründe maßgebend. Echtes Maltafieber kennen wir in Deutschland, abgesehen von Laboratoriumsinfektionen, nur in wenigen mit Sicherheit aus verseuchten Gebieten eingeschleppten Fällen. Und bei diesen ist es niemals zu einer Weiterübertragung auf andere Individuen gekommen. Ferner sind die Ziegen unserer Gebiete frei von Bacterium melitense. Diese epidemiologischen Tatsachen sind ein genügender Beweis für die dualistische Auffassung beider Seuchen, jedenfalls unter unseren klimatischen Verhältnissen. Und kommt es, wie bei unseren Patienten, dort zu einer Infektion, wo reichlich Beziehungen zum seuchenhaften Abort, aber keine zum klassischen Maltafieber bestehen, so ist der fragliche Erreger dementsprechend als Bact. Bang anzusehen.

An dieser Auffassung glauben wir auch trotz der Einwände *Bastais*[10] festhalten zu müssen. *Bastai* geht von der Auffassung aus, daß der einzige sicherstehende *Unterschied* zwischen dem Bact. abortus und dem Bact. melitense die *Menschenpathogenität* des letzteren ist. Die in Italien

sichergestellten Beobachtungen von undulierendem Fieber, das durch Rinder übertragen ist, die an infektiösem Abort erkrankt waren, erklärt er damit, daß es sich bei den Rindinfektionen nicht um Abortusstämme gehandelt hat, sondern um von Ziegen auf die Rinder übertragene Melitensisstämme (deren Pathogenität für Rinder anerkannt ist). So einleuchtend diese Erklärung für die *dortigen* Verhältnisse ist, so wenig scheint sie für *unsere* Zonen zuzutreffen. Für eine direkte oder indirekte Einschleppung von echten Melitensisstämmen hat sich in unseren Fällen keinerlei Anhalt finden lassen. Und völlig vermuten zu wollen, daß ein Teil der Rinderseuche unserer Gegend nicht durch Abortus-, sondern durch Melitensisbakterien bedingt ist, erscheint bedeutend gezwungener als die Annahme, daß doch in vereinzelten Fällen eine Virulenz des Bact. Bang für den Menschen besteht*.

Die *Diagnose* ruht wie in den bisher beschriebenen so auch in unseren Fällen zunächst auf dem *positiven Ausfall der Agglutinationsproben*. Gegen deren Beweiskraft sind verschiedentlich Gründe angeführt worden, die von verschiedenen Gesichtspunkten ausgehen. Zu ihrer Widerlegung können wir im wesentlichen auf die Ausführungen, die *Klimmer* und *Haupt* zu dieser Frage machen, verweisen, insbesondere soweit es sich um die angenommene direkte Resorption und Speicherung von Agglutininen aus der Milch und auf die Agglutininbildung bei Anwesenheit der Bakterien im Darm ohne Infektion als Fehlerquelle handelt. — Sehr nahe liegt der Einwand vom Vorkommen unspezifischer Normalagglutinine im menschlichen Serum, da besonders beim Maltafieber stets zur vorsichtigen Beurteilung der Agglutinationsproben geraten wird, nachdem verschiedentlich beobachtet wurde, daß das Serum sicher gesunder Menschen noch in einer Verdünnung von 1 : 100, in seltenen Fällen auch noch höher Melitensisstämme agglutinierte (*Messerschmidt*)[11]. Eine Agglutination von über 1 : 1000, wie sie in allen unseren Fällen vorlag, ist demgegenüber stets als beweisend angesehen worden. Bei zahlreichen Kontrollen, die wir mit den Seren anderer Patienten, insbesondere auch solcher, die an akuten Infektionen erkrankt waren, haben wir bis jetzt auch in einer Verdünnung von 1 : 50 keine positiven Reaktionen gesehen. Auch in der Veterinärmedizin stützt sich die Diagnose im wesentlichen auf Agglutinations- und Komplementbindungsmethoden. — Die folgende Tab. 1 einiger Agglutinationsproben zeigt einmal die Mitagglutination von Maltabakterien, andererseits die Hemmung der Agglutination in den niederen Verdünnungen.

Völlig gesichert wurde die Beweiskraft der Agglutinationsproben, als es im 3. Fall zum ersten Male gelang, *das fragliche Bacterium aus dem*

* Diese Auffassung deckt sich mit den Schlüssen, zu denen *Lustig* und *Vernoni* in ihrer ausführlichen Zusammenstellung im „Handbuch der pathogenen Mikroorganismen" **4**, S. 561 ff. kommen.

Tabelle 1.

Stamm	Berlin (Bang)				Melitense		
Serum	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 2	Fall 3	Fall 4
1 : 30	+	++	+	++	±	++	++
50	+	++	++	+++	±	+	+++
100	+	+++	+++	+++	±	+	+++
200	++	+++	+++	+++	+	++	+++
300	+++	+++	+++	++	+	++	++
500	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++
1000	+++	++	++	++	±	+	+
2000	+	∓	+	+	±	+	+
3000	±	(±)	+	+	+	±	(±)
5000	0	0	±	0	±	0	0
10000	0	0	0	0	0	0	0

menschlichen Blut während des Fieberstadiums zu züchten. Daß di
Züchtung in den anderen Fällen auch bei zahlreich angelegten Blut
kulturen nicht gelang, wird verständlich, wenn wir und die auffallende
biologischen Eigenschaften vor Augen halten, die das Bacterium Ban
auszeichnen. Frisch aus dem Tierkörper gezüchtete Stämme stellen a
die Sauerstoffspannung der Umgebung Ansprüche, die von denen alle
anderen Bakterien abweichen. Ein Wachstum läßt sich nur erzielen
wenn die Sauerstoffspannung sich unter der in der Athmosphäre herr
schenden von 21% hält. Sehr gut veranschaulicht wird dieses Ver
halten durch Züchtung in einer Serum-Agar-Schüttelkultur. Die Ko
lonien gehen hier nur in einer Zone an, die sich ungefähr von 0,5—2,0 cm
unterhalb der Oberfläche erstreckt, also zwischen der der strenge
Aerobier und der der eigentlichen Anaerobier. Bei völligem Sauerstoff
abschluß gelingt die Züchtung nicht; wohl aber in einer O_2-Spannung
die dicht unter 100% liegt, die aber für die Methodik keine praktisch
Bedeutung besitzt.

Bei diesem Verhalten sind als Züchtungsmethoden solche beschriebe
worden, bei denen der Sauerstoffgehalt der Kulturen während der Be
brütungszeit durch Zusatz steriler Organstücke oder durch gleichzeitige
Wachstum stark sauerstoffzehrender Bakterien herabgesetzt wurde.

In unserem Fall ging ich so vor, daß das Blut zunächst mit de
10fachen Menge Traubenzuckerbouillon bebrütet wurde und dann in
Abstand von mehreren Tagen aus der Bouillon Blutplatten beimpft
wurden. — Aerobe und anaerobe Platten blieben, wie zu erwarten, steril

Daraufhin ging ich so vor, daß in den unteren Teil einer Küstersche
Anaerobenschale Bouillon gefüllt und mit Bacterium coli beimpft wurde
Auf die Schale wurde dann die Agarplatte, auf der die fragliche an

;ereicherte Bouillon ausgestrichen war, aufgesetzt und durch Plastilin
)eide verschlossen. Auf diese Weise wurde nach einer Bebrütung von
inigen Tagen ein sichtbares Wachstum erzielt. Die Weiterzüchtung
;elang auf Schrägagarkulturen, die gemeinsam mit solchen von Bact.
oli in einem Gefäß verschlossen gezüchtet wurden. Nach vielfacher
Jmzüchtung gelang auch eine Weiterübertragung in aeroben Kulturen,
loch ist das Wachstum des Menschenstammes immer noch spärlicher
nter aeroben Bedingungen als das der uns zur Verfügung stehenden
lten Laboratoriumsstämme. Im übrigen zeigte der Menschenstamm
ich mit diesen völlig identisch: Im mikroskopischen Bild fanden sich
eine, ovoide gramnegative Stäbchen. Besonders in den Präparaten
us den ersten Kulturen traten in der Lagerung und in der stärkeren
'ärbbarkeit einzelner Körnchen die Beziehungen zur Gruppe der
orynebakterien hervor. Kulturell zeigte der Stamm keine Besonder-
eiten. Auf Gelatine bei Zimmertemperatur gelang die Züchtung nicht.
uf Agarplatten erinnerte das Wachstum zunächst an Kolonien von
acterium coli, die Kolonien wurden nach mehreren Tagen Bebrütung
ɔer kompakter und bildeten ein weißliches Pigment. Bouillon wurde
ır wenig getrübt, die üblichen Zuckerarten nicht zerlegt, Blutfarbstoff
cht angegriffen. Besonders wichtig ist der Ausfall der oft wieder-
)lten serologischen Prüfung, die die folgende Tab. 2 wiedergibt. Dem-
ach wurde der Stamm von unseren Patientenseren und von einem
'estserum des Tierseucheninstituts bis zum Endtiter agglutiniert.

Tabelle 2.

	Stamm 1142												Titer gegen sicheren Stamm
[illegible]	1:30	1:50	1;100	1:200	1:300	1:500	1:1000	1:2000	1:3000	1:5000	1:10000	K	
[illegible]	+	±	±	++	+++	+++	+++	++	++	+	(±)?	0	6400
[illegible]	±	+	++	++	++	++	±	+	±	0	0	0	2000
[illegible]	++	++	+++	+++	+++	+++	++	+	±	±	0	0	3000
[illegible]	+	++	+++	++	+	++	+	+	+	±	0	0	3000

Zur Identifizierung des Stammes wurde ferner je 1 Kaninchen gegen
ct. melitense, Bact. Bang und den Stamm 1142 immunisiert. Tab. 3
ßt das Ergebnis der Auswertung der Sera und Stämme gegeneinander
ammen. Auffallend ist, daß unser Bact. von dem Melitensisserum
leutend weniger agglutiniert wird als der Melitense-, ja auch der
ortusstamm; vom Bangserum dagegen wird er bis zum Endtiter
glutiniert. Der Ausfall dieses Versuches zeigt im ganzen, daß unser
nschenstamm serologisch dem untersuchten *Abortusstamm näher*

steht als dem *Melitensestamm**. — In einem Tierversuch ließen sich bein
Meerschwein die für Infektion mit Bact. Bang charakteristischen tuber
kuloseähnlichen Veränderungen erzielen.

Tabelle 3.

Serum		Melit	Bang	1142
Stamm	Melit . . .	20000	5000	5000
	Bang . . .	5000	10000	10000
	1142 . . .	300	10000	20000

Auf Grund dieser Prüfung läßt sich unser vom Menschen gezüchtete
Stamm als Bact. abortus infectiosi Bang ansprechen.

Über den von uns vermuteten *Infektionsweg* haben wir bereits be
den einzelnen Fällen gesprochen. Für eine Ansteckung mit echten
Maltafieber haben sich keinerlei Anhaltspunkte ergeben. Eine Infek
tion durch die *Haut* hindurch, wie in den Fällen der Tierärzte, ließ sich
ebenfalls *nicht* beweisen, während die *Bedingungen* für eine *enteral*
Infektion gegeben waren. Mit der Auffassung, daß die Eingangspfort
der Magen-Darmkanal ist, stimmt auch die Tatsache überein, daß
in keinem Fall gelang, einen Sepsisherd festzustellen. Wir vermuten
ihn in dem Lymphgebiet des Darmes. Daß der Bakteriennachweis in
Stuhl und Duodenalsaft nicht gelang, ist bedingt durch die großen
Schwierigkeiten, die sich der Züchtung des Abortusbacteriums aus
Mischkulturen entgegenstellen.

In Infektionsweg und Infektionssitz zeigt sich eine *Ähnlichkeit* mit
dem *Typhus abdominalis.* Diese Ähnlichkeit erstreckt sich auch auf das
Ergebnis der *Laboratoriumsuntersuchungen* (Tab. 4). Das weiße Blutbild
zeigt eine verminderte oder eben normale Leukocytenzahl mit *relativer*
Lymphocytose, aber ohne daß die Eosinophilen in allen Fällen ver-
mindert waren. Die Blutsenkung war kaum oder nur mäßig beschleu-
nigt; der Bilirubinspiegels des Serums hielt sich an der oberen Grenze
der Norm. Auf der Höhe der Erkrankung wurde im 1. und im 4. Fall
die Diazoreaktion im Urin positiv.

Das *klinische Bild* war, wie bereits hervorgehoben, immer sehr
charakteristisch: *Lang anhaltendes intermittierendes Fieber; kein* typischer
Schüttelfrost während des Temperaturanstiegs. Nur *geringe Erhöhung* der
Pulsfrequenz. Keine starke *Störung* des *Allgemeinbefindens;* bei gutem
Appetit *kaum Gewichtsabnahme. Völlig freies Sensorium. Leichter Milz-*
tumor, sonst keine Organerscheinungen.

* Im Absorptionsversuch (*Castellani*) ließ sich weder in den Patienten — noch
in den Tierseren durch Agglutininauswertung eine Differenzierung durchführen

Tabelle 4.

Nr.	Name	Datum	Leuko.	Stab.	Segm.	Ly.	Eo.	Mono.	Mast.	Datum	Blutsenkung		
											1	2	24
1	*Mey.*	15. I.	2900	9,0	39,5	38,5	2,5	9,5	1,0	15. I.	5	12	95
		23. I.	2900	9,0	45,5	37,5	1,0	7,0	0,0				
		31. I.	4200	7,5	47,0	40,0	0,0	5,5	0,0	3. II.	6	12	85
		10. II.	4500	9,0	63,0	26,0	0,0	2,0	0,0				
		19. II.	5400	8,0	52,0	37,0	0,0	3,0	0,0				
		24. II.	5600	8,0	35,0	34,5	0,0	2,5	0,0				
		9. III.	5300	12,0	38,0	43,0	0,0	7,0	0,0	8. III.	17	42	112
										30. III.	7	20	54
		8. IV.	6400	8,0	55,0	29,5	1,0	6,5	0,0	8. IV.	6	18	67
2	*Schmi.*	15. IX.	7800	5,0	44,0	46,0	0,0	5,0	0,0		36	67	130
		20. IX.	7600	3,0	50,0	38,0	2,0	6,0	1,0		33	56	80
3	*Schud.*	12. X.	6500	6,0	34,3	52,3	0,6	7,0	0,0		10	22	40
		14. X.		6,0	43,0	40,0	4,0	4,0	3,0				
		15. X.	5000	7,5	50,5	37,5	1,0	2,5	1,0				
		25. X.	7800	17,0	42,5	35,5	2,0	3,0	0,0				
		9. XI.	7300	10,0	41,5	40,0	2,5	4,5	1,5				
		23. XI.	5700	16,0	30,0	46,5	1,5	3,5	2,0				
		8. XII.	9900	13,0	41,5	37,5	2,5	5,0	0,5				
4	*Klok.*	8. XII.	5000	18,0	44	31	0	7	0		4	8	88
		13. XII.	4000								70	95	120
		19. XII.	6400	18,0	41	30	0	10	1		40	75	99

Wie ausgesprochen das Krankheitsbild ist, geht am besten daraus hervor, daß nachdem der erste Fall erkannt war, bei den späteren die Diagnose sofort am Krankenbett vermutet wurde. — Auf die Ähnlichkeit mit dem klassischen Maltafieber braucht nicht besonders hingewiesen werden; im Vergleich zu diesem und den bekannten Berufsinfektionen mit Abortusbakterien zeigen unsere Fälle ein Zurücktreten von Organerkrankungen hinter das Bild der Allgemeinsepsis. Ob dieses etwa durch die Art des Infektionsweges bedingt ist oder allein durch die verschiedene Schwere der Fälle, müssen weitere Erfahrungen zeigen.

Der Verlauf war in unseren Fällen günstig. Im Fall 3 gingen die Temperaturen spontan zurück, in den übrigen scheint die Therapie mit Neosalvarsan und Salicyl (bzw. Chinin) zur Abkürzung des Verlaufs beigetragen zu haben. Zu der Anwendung der Vaccinetherapie haben wir uns nach den Erfahrungen beim Abdominaltyphus nicht entschließen können.

Die Epidemiologie der Bang-Infektion läßt, wenn wir nach unseren Erfahrungen die Pathogenität des Bact. abortus für den Menschen als

bewiesen ansehen, vermuten, daß das Vorkommen menschlicher Infektionen nicht nur vereinzelt dasteht, sondern bei der ausgedehnten Verbreitung des Erregers in Umgebung und Nahrungsmitteln des Menschen häufiger erfolgt. Trotzdem sind bis jetzt außer den in ihrer Stellung nicht geklärten *Maltafieberfällen* in den *Mittelmeerländern*, bei denen die Infektion durch *Rinder* erfolgte, nur 20 Fälle bekannt, die *Evans* aus der amerikanischen Literatur zusammengestellt hat*.

Es ist sehr wohl möglich, daß besonders auf dem Land und bei Kindern häufiger leichte Infektionen vorkommen, die infolge des gutartigen Verlaufs und der geringen Beschwerden nicht erkannt werden. Auch unsere Fälle sind erst nach wochenlangem Bestehen des Fiebers in die Klinik eingewiesen worden. Eine Vorstellung über die Häufigkeit des Vorkommens gibt vielleicht weniger die geringe absolute Zahl der bis jetzt beobachteten Fälle, als die Tatsache, daß in dem gleichen Zeitraum auch nur je 3 Fälle von Typhus und Paratyphus in Behandlung der Klinik standen.

Weitere Untersuchungen erscheinen jedenfalls bei der wichtigen hygienischen Bedeutung der Frage dringend erforderlich.

Zusammenfassung.

In 4 Fällen septischer Erkrankungen mit wohl charakterisiertem Krankheitsbild wird eine enterogene Infektion mit Bact. abortus Bang angenommen. Die Diagnose stützt sich auf den Ausfall der Agglutinationsproben und der in einem Fall gelungenen Züchtung des Erregers aus dem Blut.

Literatur.

[1] *Bang*, Zeitschr. f. Tiermed. **1**, 240. 1897. — [2] *Klimmer* und *Haupt*, Zeitschr. f. klin. Med. **139**, 33 u. **141**, 252 (hier Literatur bis 1922). — [3] *Steinert*, Münch. tierärztl. Wochenschr. 1926, Nr. 7. — [4] *Kreuter*, Klin. Wochenschr. 1927, S. 1380. — [5] *Dietel*, Münch. med. Wochenschr. 1927, S. 1704. — [6] *Veilchenblau*, Münch. med. Wochenschr. 1927, S. 1705. — [7] *Kirschner* en *Knust*, ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **81**, 120. — [8] *Thannhauser*, Klin. Wochenschr. 1926, H. 48. — [9] *Schittenhelm*, Klin. Wochenschr. 1927, S. 92. — [10] *Bastai*, Münch. med. Wochenschr. 1927, S. 2141. — [11] *Messerschmidt*, Abderhaldens Handbuch. — [12] *Evans*, ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **87**, 162.

* Inzwischen hat *M. Kristensen* (Statens Seruminstitut Kopenhagen) zahlreiche, gleichfalls 1927 beobachtete, Fälle beschrieben, die den unseren klinisch und epidemiologisch gleich sind. (Ugeskrift for Laeger 1927, S. 1123.)

(Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik der Charité, Berlin. — Direktor: Prof. Dr. *G. von Bergmann.*)

Die Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge.

Von

Ernst Wollheim.

Assistent der Klinik.

(*Eingegangen am 19. März 1928.*)

Seit der zusammenfassenden Darstellung der Blutmengenbestimmung und ihrer klinischen Bedeutung durch *Seyderhelm* und *Lampe*[39] (1925) sind auf diesem Gebiet wieder mehr als 50 Arbeiten erschienen. Es darf dies als Ausdruck des regen klinischen wie experimentellen Interesses gewertet werden, das diesen Problemen gilt.

Die vorhandenen Methoden zur Blutmengenbestimmung vermögen nur die *zirkulierende* Menge Blut zu bestimmen, die keineswegs mit der wirklich vorhandenen Blutmenge identisch ist. Aber gerade diesem zirkulierenden Teil darf sich das klinische Interesse zuwenden.

Für Fragestellungen, die uns beschäftigen, schien zunächst nochmals eine kritische Durcharbeitung der Methodik und ihrer Fehlerquellen geboten.

Es war dann insbesondere die Möglichkeit zu prüfen, innerhalb kurzer Zeitabstände die Blutmengenbestimmung wiederholt vorzunehmen. Mit dieser Frage beschäftigten sich bereits früher *Smith*[42], *Lindhard*[30] u. a.

Schließlich galt es festzustellen, ob die gefundenen Werte beim einzelnen Menschen unter gewissen Bedingungen konstant bleiben. Hierzu haben bereits *Berger* und *Galehr*[6] wesentliche Befunde mitgeteilt.

Unsere eigenen Erfahrungen umfassen bis jetzt annähernd 300 Blutmengenbestimmungen während der letzten $2^1/_2$ Jahre.

I.

Die *direkte* Bestimmung der Blutmenge, wie sie von *Welcker* und vielen anderen ausgeführt wurde, kann heute nur noch eine historische Bedeutung haben. Da diese Methoden die Tötung des Versuchstieres verlangen, kommt ihre Verwendung für klinisch-experimentelle Probleme nicht in Frage. Bezüglich der Einzelheiten der Ergebnisse sei auf die Zusammenstellung bei *Seyderhelm* und *Lampe*[39] verwiesen.

Für die *indirekten* Methoden zur Blutmengenbestimmung kommt das Prinzip zur Anwendung, daß die Verdünnung einer geeigneten in den Kreislauf eingeführten Substanz bestimmt und daraus die Blutmenge berechnet wird.

Eine Ausnahme von diesem Prinzip macht allein die Methode von *Morawitz*[33], die aus den Volumenschwankungen eines anämisch gemachten und normal durchbluteten Armes das in ihm enthaltene Blutvolumen zu berechnen sucht. So können aber nur Vergleichswerte für einen Körperbezirk erhalten werden.

Die anderen Methoden arbeiteten zunächst mit der Infusion der verschiedensten krystalloiden Lösungen (NaCl, Traubenzucker u. a.). Allen diesen Methoden (bezüglich der Einzelheiten sei auf *Seyderhelm* und *Lampe*[39] verwiesen) haftet der Fehler an, daß krystalloide Lösungen die Blutbahn äußerst rasch verlassen, so daß schon allein dadurch Irrtümer bei der Berechnung entstehen. Dazu kommt, daß allgemein durch solche Injektionen auch noch Flüssigkeitsaustauschvorgänge bewirkt werden, die die Blutmenge ändern können (vgl. *Wollheim* und *Brandt*[47]).

v. Behring[4] versuchte, durch Injektion einer bestimmten Menge von Tetanusantitoxin und Nachweis des Antitoxingehalts in einer später entnommenen Blutprobe die Blutmenge zu bestimmen. Abgesehen von der Schwierigkeit der Methodik verbietet auch die Anaphylaxiegefahr eine wiederholte Bestimmung.

In neuerer Zeit versuchte *Ashby*[1] durch Transfusion von Blut, das vom Empfänger nicht agglutiniert werden darf, eine brauchbare Blutmengenbestimmung auszuarbeiten. Er fand, daß die transfundierten Blutkörperchen sich mehrere Wochen im Kreislauf des Empfängers halten. Er bestimmte nun die Verdünnung jeweils durch Auszählung der nicht agglutinierbaren Erythrocyten. Gegen diese Methode ist vor allem anzuführen, daß eine Sicherheit für die gleichmäßige Verteilung der transfundierten Erythrocyten im Kreislauf nicht gegeben ist, wie sogar der Verfasser selbst schon angibt.

In weiteren Infusionsmethoden wurden kolloidale Zusätze zu den krystalloiden Lösungen verwendet: so z. B. Akaziengummi (*Meek* und *Glasser*[32], *White* und *Erlanger*[44] u. a., *Beltz* und *Kaufmann*[5]). Dagegen ist ebenfalls einzuwenden, daß ein nicht zu übersehender Flüssigkeitsaustausch durch die injizierten Mengen bewirkt wird und außerdem die Giftigkeit des Akaziengummis seine Verwendung beim Menschen unmöglich macht.

Durch *Gréhant* und *Quinquaud*[18], später durch *Haldane* und *Smith*[21], *Plesch*[35], *van Slyke* und *Salvesen*[41] u. a. (siehe bei *Seyderhelm* und *Lampe*[39]) wurde versucht, durch *Einatmung einer bestimmten Menge von CO* und Nachweis der CO-Menge im Blut die *zirkulierende Hämoglobinmenge* zu bestimmen. Soweit diese Methode früher mit colorimetrischen Bestimmungen des CO-Gehaltes arbeitete, kann ihr keine genügende Genauigkeit zugebilligt werden. Die Einführung der Verbrennungsanalyse (*Zuntz* und *Plesch*[48]) verbesserte diesen Fehler, so daß die Methode auch bis in die letzte Zeit angewendet wird (*Scott* und *Barcroft*[37]; *Simmonds*[40], *Smith, Arnold, Carrier* und *Whipple*[43] u. a.). Die CO-Methode bestimmt die Hämoglobin- bzw. Erythrocytenmenge im Blut. Dieser Methode ist allein neben den weiter unten darzustellenden Farbstoffmethoden eine genügende Genauigkeit zuzuerkennen. Jedoch lassen sich gegen die Anwendung der CO-Methode gerade bei den uns interessierenden Fragestellungen einige Einwände erheben:

1. Wenn auch die Ungiftigkeit bei einer einmaligen CO-Bestimmung nachgewiesen zu sein scheint, kann die häufigere CO-Einatmung, wie sie bei den wiederholten Blutmengenbestimmungen unserer Untersuchungen notwendig wäre, und insbesondere die Anwendung bei Kreislaufpatienten, nicht als ganz unbedenklich erscheinen. Die Möglichkeit einer chronischen Vergiftung durch CO-Einatmung scheint zu bestehen (siehe *Bork*[7] im Handbuch der experimentellen Pharmakologie. **1**, 71. 1923). Auch Wirkungen des CO auf den Kreislauf, insbesondere auf Puls und Blutdruck, kommen schon bei kleinen CO-Dosen in Frage.

2. Nach *Gscheidlen*[20] beträgt 4—5% der Gesamthämoglobinmenge der Hämoglobingehalt der Muskulatur. Dieses in den Muskeln enthaltene Hämoglobin kann eine nicht bestimmbare Menge CO aufnehmen. So scheint es sehr verständlich, daß allgemein die mit der CO-Methode gefundenen Blutmengenwerte niedriger sind als die mit den später zu nennenden Farbstoffmethoden berechneten. Es wandert eine gewisse Menge CO sofort aus der Blutbahn in die Muskulatur ab (vgl. *Carrier, Lee* und *Whipple*[12]). Infolgedessen wird der CO-Gehalt des Blutes zu niedrig gefunden und damit ein zu kleiner Wert für die Blutmenge errechnet. Eine weitere Fehlerquelle, die in der Regel nicht genügend berücksichtigt ist, liegt in der Verschiedenheit der CO-Bindung an Hämoglobin unter den gleichzeitig wirkenden Einflüssen von Temperatur, Licht und O_2-Spannung der Alveolarluft.

3. Störend könnte auch eine ungleichmäßige Verteilung der Erythrocyten im Kreislauf wirken (*Bürker*[10], *Bostrom*[8], *Hopmann* und *Schüler*[26], *Hino*[24]). Bei der CO-Methode wird die Bestimmung im allgemeinen nur in *einer* nach der Einatmung entnommenen Blutprobe durchgeführt. Man hat so keine Gewähr für eine gleichmäßige Verteilung und Aufnahme des CO.

Es muß bei den Schwierigkeiten, die allen genannten Methoden entgegenstehen, als großer Fortschritt betrachtet werden, daß es *Keith*, *Geraghty* und *Rowntree*[28] gelang, eine brauchbare Blutmengenbestimmung durch Injektion eines kolloidalen Farbstoffes auszuarbeiten. In gleicher methodischer Richtung liegen die früheren Versuche von *Barrat* und *Yorke*[3], durch Injektion von Hämoglobin die Plasmamenge zu bestimmen. Die Farbstoffmethoden, die durch Einführung eines kolloidalen Farbstoffes in die Blutbahn und die Bestimmung seiner Verdünnung im Plasma die Plasmamenge festzustellen suchten, wurden in der Folgezeit von einer Reihe amerikanischer Autoren (*Hooper*, *Smith*, *Belt* und *Whipple*[25]; *Lee* und *Whipple*[29], *Franke* und *Benedikt*[17], *Harris*[22] u. a.), von *Griesbach*[19] und besonders von *Seyderhelm* und *Lampe*[38—39] und später vielen anderen verwendet.

II.

Eine *kritische Betrachtung der Farbstoffmethode* hat zunächst einige prinzipielle Voraussetzungen der Methode festzustellen:

1. Die eingeführten kolloidalen Farbstoffe müssen in den anzuwendenden Mengen und bei den für uns notwendigen wiederholten Bestimmungen absolut *ungiftig* sein. In Betracht kommen nach *Wittgenstein* und *Krebs*[45] nur saure Farbstoffe. Von den bisher angewendeten genügen dieser Forderung mit Sicherheit Kongorot, Brillant-Vitalrot und Trypanrot, für das nach unseren eigenen Erfahrungen auch bei mehrfachen Bestimmungen (gelegentlich bis 4 Bestimmungen innerhalb einer Woche) keine unangenehmen Nebenwirkungen nachweisbar werden. Unter fast 300 Bestimmungen wurde ganz im Anfang der Versuche einmal eine Temperatursteigerung mit kurz dauerndem Unbehagen beobachtet. Diese Nebenwirkungen waren aber durch die Injektion einer zu alten Lösung zu erklären. Bei Verwendung stets frischer, nach

den Angaben von *Seyderhelm* und *Lampe* hergestellter Lösungen werden nie Nebenerscheinungen beobachtet. Nicht ganz frei von Nebenerscheinungen scheint dagegen Vitalrot (*Keith*, *Geraghty* und *Rowntree*[28]) zu sein. Auch Trypanblau, das für Tierversuche durchaus geeignet ist, kann beim Menschen wegen seiner starken vitalfärberischen Eigenschaften nicht verwendet werden (*Seyderhelm* und *Lampe*[38—39]).

2. Der injizierte Farbstoff muß *die Blutbahn so langsam verlassen*, daß innerhalb einer Zeit, in der die Durchmischung erfolgt ist, zwei Blutproben entnommen werden können. Für die genannten Farbstoffe geht die Erfüllung dieser Forderung aus der tabellarischen Darstellung bei *Seyderhelm* und *Lampe*[39] hervor. Für Trypanrot zeigten die eigenen Versuche, daß in der Mehrzahl der Fälle die Konzentration des Farbstoffes im Plasma 3 und 6 Min. nach der Injektion annähernd gleich gefunden wird. Der Unterschied der Farbkonzentration im Vergleich zur Plasmastandardlösung (deren Konzentration mit 100% angesetzt sei) muß für eine genaue Bestimmung weniger als einen Teilstrich der Skala des Bürkerschen Colorimeters (s. u.) betragen, d. h. weniger als maximal 5% Differenz. In den meisten Bestimmungen beträgt der Farbunterschied nur 0—2%. Oft zeigte der 6-Minuten-Wert eine um diesen Betrag niedrigere Konzentration, seltener aber auch eine höhere. Eine Berechnung aus diesen Differenzen auf eine fiktive Konzentration bei 0 Min. erscheint nicht angebracht. Nach eigenen Beobachtungen verläuft die Ausscheidungskurve nicht vom Wert 0 Min. ab linear. Jedenfalls dürfte eine solche Kurve nicht aus 2 Punkten konstruiert werden, sondern verlangt mindestens 3—4 Bestimmungen. Zeigt sich zwischen 3- und 6-Minuten-Wert eine größere Farbdifferenz als oben genannt, wird die Bestimmung nicht verwertet. Es muß dann die Untersuchung wiederholt werden und dabei nach 2, 4, 6 und evtl. 8 Min. eine Blutentnahme gemacht werden. Es zeigt sich dann mit größerer Sicherheit das Maximum der Kurve, das der Berechnung unterlegt werden kann. Bei den in der Regel gefundenen guten Übereinstimmungen wurde die Berechnung nicht nach dem höchsten Wert, sondern nach dem Mittelwert beider Bestimmungen durchgeführt, die so als Doppelbestimmungen wirken.

Eine abnorm rasche Ausscheidung des Farbstoffes wurde fast regelmäßig bei Nephrosen in Übereinstimmung mit den Angaben früherer Untersucher gefunden. Sonst trat diese Schwierigkeit nur sehr selten auf. Ist die Konzentration beider Plasmaproben über die übliche Grenze hinaus different, so liegt immer auch der Verdacht ungleichmäßiger Durchmischung vor (s. im folgenden).

3. Die *gleichmäßige Verteilung des injizierten Farbstoffes* im zirkulierenden Blut innerhalb der ersten 3—6 Min. muß sichergestellt sein. In Anbetracht der Wichtigkeit dieses Faktors erschien es geboten, durch eine Reihe von Versuchen dieses Verhalten nachzuprüfen.

Zu diesem Zweck wurden beim Menschen 2 Versuchsreihen durchgeführt. Zunächst wurde bei 4 Blutmengenbestimmungen die Farbkonzentration bei gleichzeitiger Entnahme von Blutproben aus der rechten und linken Vena cubitalis verglichen. Es wurde in allen Versuchen vollkommene Übereinstimmung gefunden (s. Tab. Nr. 1).

Tabelle 1.

Vergleich der Farbkonzentration im Plasma aus der rechten und linken Vena cubitalis beim Menschen, bei gleichzeitiger Entnahme nach der Trypanrotinjektion.

Versuch Nr.	Zeit nach Farbstoff-injektion in Min.	Farbstoffgehalt des Plasmas in % verglichen mit Plasmastandard (Konzentration = 100 %)	
		Vena cubitalis links	Vena cubitalis rechts
1a	3	86,5	87,3
1b	6	86,5	86,5
2	4	106,3	105,3
3	3	106,9	106,9
4	6	108,6	107,5

Ferner wurden Blutproben aus der Vena cubitalis und Vena saphena bei gleichzeitiger Entnahme am ruhenden *liegenden* Menschen verglichen. Die Entnahme der notwendigen Mengen von Blut ohne Stauung aus der Vena saphena gelingt nur in wenigen geeigneten Fällen. Es zeigte sich auch hier eine genügende Übereinstimmung der Farbkonzentration (s. Tab. Nr. 2, Versuch 1—5). Dieses Resultat weicht wesentlich von den Befunden *Lindhards*[30] ab, der beim *sitzenden* Menschen im Blut der Vena saphena eine weit geringere Farbkonzentration fand als in dem der Vena cubitalis. Berücksichtigt man aber die Tatsache, daß die Blutentnahme aus der Vena saphena überhaupt nur bei Individuen mit mehr oder weniger starker variköser Erweiterung der Beinvenen möglich ist, so erscheinen die Befunde *Lindhards*[30] durchaus verständlich. Wie bereits an anderer Stelle (*Wollheim*[46]) gezeigt wurde, verringert sich die zirkulierende Blutmenge beim Sitzen mit herabhängenden Beinen bei Menschen, bei denen unter diesen Bedingungen eine stärkere Cyanose und evtl. auch Füllung variköser Venen auftritt, um 400—1600 ccm. Dieses in den unteren Extremitäten enthaltene Blut ist der allgemeinen raschen Zirkulation entzogen. So muß die von *Lindhard* gefundene Tatsache nicht als Zeichen mangelhafter Durchmischung des Farbstoffes im *zirkulierenden* Blut, sondern gerade als Zeichen dafür gewertet werden, daß der Farbstoff sich *nur im zirkulierenden* Blut gleichmäßig verteilt. Beim liegenden ruhenden Menschen befindet sich auch das Beinvenenblut in gleichmäßiger Zirkulation. Dies ändert sich beim Herabhängen der Beine in den obengenannten Fällen. Auch durch Anlegen einer venösen Stauungsbinde, die zu starker Cyanose und Erweiterung der subcutanen

Beinvenen führt, werden die Zirkulationsverhältnisse in gleicher Richtung geändert. Hier wird dann ebenfalls, wie an anderer Stelle[46] gezeigt wird, ein entsprechendes Blutquantum der Zirkulation entzogen. So fanden wir nach Anlegen der Stauung und Ausbildung der fächerhaften Cyanose, ebenso wie *Lindhard*[30] in seinen Versuchen, im Plasma aus der Vena saphena eine weit geringere, unter Umständen 0% betragende Farbkonzentration (s. Tab. 2, Versuch 6 und 7). Diese Versuche können daher nicht die Forderung von *Lindhard*[30] begründen, durch Umhergehenlassen des Patienten eine gleichmäßige Durchmischung hervorzurufen. Vielmehr können gerade diese Versuche als Beweis einer gleichmäßigen Verteilung des Farbstoffes allein im zirkulierenden Blut gelten. Dadurch, daß geringe Mengen Farbstoff auch unter Umständen in Depots geraten, die mit nicht zirkulierendem Blut gefüllt sind, könnten die unter gewissen Bedingungen gefundenen Werte für die zirkulierende Blutmenge noch kleiner sein als sie gefunden wurden, so daß in Wahrheit die Verringerung der Blutmenge durch Aufnahme von Blut in Depots, wie z. B. die Milz, die subpapillären Plexus der Haut oder andere Organe noch stärker wäre.

Tabelle 2.

Vergleich der Farbkonzentration im Plasma aus Vena cubitalis und Vena saphena beim Menschen, bei gleichzeitiger Entnahme nach der Trypanrotinjektion.

Versuch Nr.	Zeit nach Farbstoffinjektion in Min.	Farbstoffgehalt des Plasmas in % verglichen mit Plasmastandard (Konzentration = 100%)		
		Vena cubitalis	Vena saphena	
1	4	116,9	116,9	liegend
2	3—4	90,4	88,8	liegend
3	5—6	119,7	120,4	liegend
4	6	101,0	97,5	liegend
5	4—5	97,6	97,5	liegend
6	3—4	116,9	96,6	venöse Stauung, schwache Cyanose beider Beine
7	3—4	132,4	0	venöse Stauung, starke Cyanose beider Beine

Zur weiteren Sicherung der gleichmäßigen Verteilung des Farbstoffes in der Blutbahn wurden noch Tierversuche herangezogen. Es wurde bei großen Hunden die Farbkonzentration in gleichzeitig entnommenen Blutproben aus Art. und Vena femoralis, aus Art. lienalis sowie zum Teil auch aus der Vena portae verglichen (siehe Tab. 3). Auch in diesen Versuchen wurde die wünschenswerte Übereinstimmung der Konzentration beobachtet.

Schließlich gibt auch für die gleichmäßige Durchmischung wie für die genügende Verweildauer des Farbstoffes die notwendige Überein-

stimmung der Farbenkonzentration in den beiden Blutentnahmen 3 und 6 Minuten nach der Injektion bei jeder einzelnen Blutmengenbestimmung eine Sicherheit.

Tabelle 3.

Farbkonzentration im Plasma aus Art. und Vena femoralis, Art. und Vena lienalis beim Hund, bei gleichzeitiger Entnahme nach der Trypanblauinjektion.

Versuch Nr.	Farbstoffgehalt des Plasmas in % verglichen mit Plasmastandard (Konzentration = 100 %)				
	Art. femoralis	Ven. femoralis	Art. lienalis	Ven. lienalis	Ven. portae
1	101,0	101,7	—	100,0	102,0
2	95,2	94,7	—	—	—
3	67,1	68,4	—	—	—
4	119,0	121,9	—	—	—
5	136,3	139,5	—	—	—
6	—	—	156,3	156,3	—
7	—	—	86,5	86,2	—
8	—	105,2	—	110,4	—

4. Da die intravenöse Injektion von 10 ccm Aqua destillata oder [T]raubenzuckerlösung bereits nach kurzer Zeit zu Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe führt (*Wollheim* und *Brandt*[47]), mußte auch für die Injektion der kolloidalen Farbstofflösung das Verhalten der Blutkonzentration geprüft werden. Dieser Frage, von deren Beantwortung wesentlich überhaupt die Möglichkeit der Blutmengenbestimmung mit dieser Methode abhängt, haben bereits *Berger* und *Galehr*[6] ihre Aufmerksamkeit zugewendet. Sie fanden meist geringgradige Abnahme des Serumeiweiß- und des Erythrocytengehalts. Die von uns in 20 Versuchen gefundenen Schwankungen sind noch geringer: Der Serumeiweißgehalt verringerte sich meist ein wenig, in der Mehrzahl der Versuche lag die Abnahme noch innerhalb der Fehlerquelle der refraktometrischen Methode. Der Erythrocytengehalt im Kubikmillimeter, den wir als sichersten Ausdruck kurzfristiger Konzentrationsschwankungen des Blutes werten, blieb 8 mal konstant (bzw. verminderte sich um 100000, d. h. innerhalb der Fehlerquelle liegend); 8 mal wurde Abnahme um 200000, 1 mal um 300000 gefunden. 3 mal wurde eine Zunahme um 200000 Zellen pro Kubikmillimeter gefunden. Daß die Erythrocytenzählungen mit allen Kautelen vorgenommen wurden, bedarf keiner besonderen Erwähnung. Die Beobachtung des NaCl-Gehalts im Serum zeigte ebenfalls nur kurzfristige Schwankungen an der Fehlergrenze der Methodik (NaCl-Bestimmung im Serum nach *Rusznyak*).

Als Resultat dieser Beobachtungen scheint der Schluß erlaubt, daß durch die angewandte Farbstoffinjektion (Trypanrot) keine störenden Austauschvorgänge zwischen Blut und Gewebe hervorgerufen werden.

Es scheinen damit alle Forderungen, die a priori an die Verwendbarkeit der genannten kolloidalen Farbstoffe zur Blutmengenbestimmung zu stellen sind, erfüllt.

III.

Für unsere Versuche wurde von dem im Beginn des vorigen Abschnitts genannten Farbstoffen nach dem Vorgang von *Dawson, Evans* und *Whipple*[15], *van Creveld* und *Feringa*[13], *Büttner*[11], *Seyderhelm* und *Lampe*[38-39] das Trypanrot gewählt. Dieser Farbstoff hat neben den im II. Abschnitt dargestellten Eigenschaften noch den Vorteil eines relativ hohen Molekulargewichts, wodurch nach *Krebs* und *Wittgenstein*[45] eine weitere Begünstigung für das Verbleiben des Farbstoffes in der Blutbahn gegeben ist.

Die Herstellung der Lösung muß jedesmal am Versuchstage frisch nach den Vorschriften von *Seyderhelm* und *Lampe*[39] erfolgen. Es wird eine filtrierte 0,8proz. Lösung unter Zusatz von 0,5% NaCl verwendet.

Die Untersuchung ist für Vergleichswerte zunächst stets *am liegenden nüchternen Menschen in absoluter Ruhe* — d. h. nach mindestens $^1/_2$stündiger vollkommener Muskelruhe wie bei einem Respirationsversuch — durchzuführen.

Unsere Versuche wurden zum Teil morgens früh nüchtern, nachdem die Patienten vom Abend vorher nichts mehr gegessen und getrunken hatten, oder mittags ausgeführt, nachdem seit mindestens 6 Stunden keine Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme erfolgt war, und morgens nur ein leichtes Frühstück aus einer Tasse Kaffee und einem Brötchen mit Butter verabreicht war.

Vor der Injektion werden 25—35 ccm Blut in zwei Teilportionen zur Standardherstellung entnommen. Die Blutentnahmen erfolgten stets aus der ungestauten Vene. Nur zum Einstich wurde eine kurzdauernde Stauung angewendet, wonach die ersten Kubikzentimeter Blut für die Bestimmung nicht verwendet wurden. Sodann werden 10 ccm, bei Patienten mit sehr hohem Körpergewicht auch 15—20 ccm, der 0,8proz. Trypanrotlösung injiziert. 3 und 6 Minuten nach der Injektion werden je 10—15 ccm Blut entnommen. Im ganzen werden also für eine Bestimmung etwa 50—60 ccm Blut gebraucht. Nötigenfalls kann auch mit kleineren Blutmengen gearbeitet werden, nur kann dann unter Umständen die Colorimetrie nicht mehr mit der Schichtdicke von 20 mm, sondern nur mit 10 mm erfolgen, wodurch immerhin die Genauigkeit der Farbvergleichung etwas beeinträchtigt wird. Die neuen kleineren Tröge mit kleinem Keil zum Leitzschen Colorimeter (Mikroeinrichtung) erlauben auch bei kleinsten Plasmamengen (1—2 ccm) eine Colorimetrie mit 20 mm Schichtdicke. Infolgedessen genügen Blutentnahmen von je 5—8 ccm nach der Farbstoffinjektion. Die Gesamtmenge des zu entnehmenden Blutes ist dann nur etwa 30 ccm.

Die Blutentnahme erfolgt mit einer 0,2 mm weiten Strausskanüle, auf die ein Flügelhahn, wie er am Moritz-Taboraschen Venendruckmesser verwendet wird, aufgesetzt wird. Diese Modifikation hat sich uns sehr bewährt. Es kann in den meisten Fällen die Kanüle während der ganzen Untersuchungsdauer ohne Eintritt von Gerinnung in der Vene bleiben. Es bietet dieser einmalige Einstich eine Annehmlichkeit für den Patienten und das Entfallen eventuell störender Schmerzreize bei wiederholten Einstichen: es erscheint nur notwendig, die Kanüle am Beginn jeder Blutentnahme mit etwa $^1/_4$—$^1/_2$ ccm ablaufendem Blut durchzuspülen. Die Injektion der Farblösung erfolgt entweder durch die gleiche Kanüle oder am anderen Arm mit einer dünnen Rekordkanüle. Wesentlich ist die wirklich quantitative Einbringung des Farbstoffes in die Blutbahn, wozu das 2—3 malige Nachspülen der Injektionsspritze durch aspiriertes Blut dient.

Zur Gerinnungsverhütung verwenden wir gemäß den Untersuchungen von *Seyderhelm* und *Lampe*[39] eine Ammoniumoxalatlösung (2 g Ammoniumoxalat, 0,9 g NaCl, ad 100 ccm Aqua destillata). Diese Lösung zeigte *Seyderhelm* und *Lampe* im Vergleich mit Hirudin keine Veränderung des Erythrocytenvolumens im Hämatokrit. Diesen Befund bestätigen durchaus eigene Erfahrungen. Den in Glaszylinder mit eingeschliffenen Stopfen entnommenen Blutproben wird jeweils $^1/_{10}$ ihres Volumens Oxalatlösung zugesetzt und die Mischung gründlichst geschüttelt. Zur Vermeidung von Hämolyse empfiehlt es sich, die Glaszylinder nicht viel größer als dem Volumen der entnommenen Blutmenge entsprechend zu wählen. Notfalls können die Blutentnahmen auch mittels einer Rekordspritze ausgeführt werden, wobei sich vorherige Einfüllung der notwendigen Menge Oxalatlösung in die Spritze empfiehlt. Die Entnahme muß dann natürlich möglichst genau der Menge nach und ohne Gehalt von Luftblasen in der Spritze erfolgen.

Zur Bestimmung des relativen Erythrocytenvolumens werden gerade Hämatokritröhrchen verwendet, die in einem Hämatokritaufsatz auf einer mit 3000 Touren laufenden Zentrifuge bis zur Konstanz, d. h. etwa 2 Stunden zentrifugiert werden. Diese geraden Röhrchen sind auf Genauigkeit der Eichung vor Beginn des Gebrauchs zu prüfen. Es werden stets Doppelbestimmungen aus den beiden getrennt entnommenen Blutproben vor der Farbstoffinjektion ausgeführt. Da das Erythrocytenvolumen vom CO_2-Gehalt des Blutes abhängt, könnte eine Entnahme und Hämatokritfüllung unter Luftabschluß gefordert werden. Diese Bedingungen könnten aber nie wirklich exakt durchgeführt werden. Es erscheint uns daher ratsamer, den kleinen Fehler hinzunehmen und stets das Blut mit der atmosphärischen Luft in Austausch treten zu lassen. Daß hierbei wirklich stets gleiche Bedingungen eintreten, zeigen die genau übereinstimmenden

Doppelbestimmungen von zwei verschiedenen Blutproben des gleichen Patienten.

Der Standard zur colorimetrischen Konzentrationsbestimmung der Farbstoffverdünnung im Plasma muß, wie von *Seyderhelm* und *Lampe* gezeigt wurde, stets aus dem Plasma des gleichen Patienten, und zwar aus einer *unmittelbar* vor der Farbstoffinjektion entnommenen Blutprobe hergestellt werden. Nur so ist die Eigenfarbe des Serums bei dem colorimetrischen Vergleich irrelevant.

Zur Colorimetrie ist das Bürkersche Colorimeter der Firma Leitz (nach dem Prinzip von *Duboscq*) der zur Zeit genaueste derartige Apparat, zu verwenden. Es werden jedesmal 8—10 Ablesungen bei stets gleicher künstlicher Beleuchtung (matte oder Milchglaslampe unter Vorschaltung eines weißen, gleichmäßigen Schirmes) vorgenommen. Als im Interesse der Genauigkeit zu empfehlende Schichtdicke ist die für alle mikrochemischen Methoden übliche von 20 mm anzuwenden. Bei Mangel an Plasma kann notfalls auch mit 10 mm Schichtdicke gearbeitet werden. Die Differenz der einzelnen Ablesungen beträgt bei genügender Übung nie mehr als ± 2—3 Noniusteilstriche. Die Colorimetrie wird unmöglich, wenn das Plasma stark getrübt (z. B. lipämisch) ist. Die Konzentration des Standards muß auf ungefähre Farbgleichheit mit der zu colorimetrierenden Lösung eingestellt sein, da nur so die gewünschte Genauigkeit der Ablesung erreicht wird. Die hierzu anzuwendende Überschlagsberechnung ist bei *Seyderhelm* und *Lampe* dargestellt. Die Farbstoffmenge für den Standard ist genauestens auf der analytischen Wage abzuwiegen (z. B. 0,03 g auf 10 ccm Plasma).

Sämtliche Plasmaproben sind stets spektroskopisch auf Hämoglobinfreiheit zu prüfen.

Die Berechnung erfolgt nach der von *Seyderhelm* und *Lampe*[38, 39] aufgestellten Formel:

$$\text{Plasmamenge in ccm} = \left[\frac{100 \cdot f \cdot (p + a)}{a \cdot e} - f\right] \times \left[1 - \frac{0}{\frac{(100 - k) \cdot b}{100} \cdot 0}\right]$$

$$\text{Blutmenge in ccm} = \frac{100}{100 - k} \times \text{Plasmamenge.}$$

k = das durch Hämatokrit gewonnene relative Blutkörperchenvolumen (unter Berücksichtigung der Verdünnung!).
p = Volumen des zur Standardherstellung verwendeten Oxalatplasma.
a = Volumen der zur Standardlösung verwendeten Farblösung.
b = Volumen der entnommenen Farbblutproben.
o = Volumen der zu b zugesetzten Oxalatlösung.
e = Farbprozentgehalt gegenüber dem Standard.
f = Volumen der injizierten Farblösung.

Wie bereits im II. Abschnitt ausgeführt, erscheint die Berechnung einer Konzentrationskurve aus den zwei zur Verfügung stehenden

Werten und die Annahme einer fiktiven Konzentration bei 0 Minuten nicht geboten. Der Berechnung der Farbkonzentration wird bei der üblichen guten Übereinstimmung der nach 3 und 6 Minuten entnommenen Plasmaproben (Differenz weniger als ein ganzer Teilstrich des Bürker = > 5% gegen den Standard) der Mittelwert beider gefundenen Konzentrationen zugrunde gelegt. Nur bei größeren Differenzen und der dann notwendigen Wiederholung der Bestimmung mit 3—4 Blutentnahmen, z. B. nach 2, 4, 6, 8 Minuten, wird der höchste Wert der Kurve verwendet.

Bei Beachtung aller genannten Vorsichtsmaßregeln und der nötigen Übung ergibt dieses Verfahren sehr genaue Resultate. Die Fehlergrenze ist höchstens ± 2% der Blutmenge, d. h. 100 ccm Blut. Werte, die eine größere Differenz zeigen, können als wirkliche Veränderungen der Blutmenge angesehen werden. Die Fehlergrenze liegt also nach unseren Erfahrungen noch niedriger als nach den Angaben von *Berger* und *Galehr*[6].

IV.

Für die zu bearbeitenden Fragestellungen war die Möglichkeit, innerhalb kurzer Zeitabstände ($^1/_2$—1 Stunde wie auch wenige Tage) wiederholt Blutmengenbestimmungen vorzunehmen, besonders wesentlich.

Gegen diese Möglichkeit wurden vor allem zwei Einwände erhoben:

Die colorimetrische Bestimmung des Farbstoffgehalts nach der zweiten Trypanrotinjektion sollte nicht ohne weiteres gegen einen neuen Standard durchgeführt werden können. Vielmehr sollte es notwendig sein, entsprechend dem Farbstoffrest, der noch von der ersten Bestimmung im Plasma blieb, einen Korrektionsfaktor einzufügen (*Smith*[42], *Seyderhelm* und *Lampe*[39]). Diese Anschauung ist physikalisch nicht begründet. Wenn bei der ersten Bestimmung eine Gelb + Rot enthaltende Lösung colorimetrisch verglichen wird, so kann genau so gut bei der zweiten Bestimmung eine Lösung die (Gelb + Rot) + Rot enthält colorimetriert werden. Von der Richtigkeit dieser Ansicht überzeugen einfache Reagensglasversuche:

Von 1000 ccm einer 0,3proz. Trypanrotlösung (I) werden 15 ccm (II) entnommen. Die Lösung (I) wird wieder auf 1000 ccm aufgefüllt. Es werden erneut 3 g Trypanrot zugesetzt (III). Aus 10 ccm Lösung II wird durch Zusatz von 0,03 g Trypanrot ein Standard hergestellt, gegen den die Lösung III zu colorimetrieren ist. Die Colorimetrie ergibt für Lösung III eine Konzentration von 100,5%, wenn die Farbkonzentration des Standards = 100% gesetzt wird. Ebenso ergibt der analoge Versuch mit Trypanrotzusatz zu Plasma genau die zu erwartende Farbkonzentration.

Ein anderer besonders von *Lindhard*[30] erhobener Einwand nahm bei der wiederholten Farbstoffinjektion eine raschere Abwanderung oder Zerstörung des Farbstoffes aus dem Plasma an. Daß dieser Einwand

Tabelle 4.

Farbstoffkonzentration im Plasma 3 und 6 Minuten nach Trypanrotinjektion bei inne 40—80 Minuten wiederholter Blutmengenbestimmung. Versuch 1—3 Kreislauf normal bzw. pensiert. Versuch 4—6 Patienten mit kardiovasculärer Dekompensation.

Versuch Nr.		Farbstoffgehalt des Plasmas in % verglichen mit Plasmastandard (Konzentration = 100 %) nach 3 Min.	nach 6 Min.	
1	1. Blutmengenbestimmung	127,3	125,7	Mitralinsuffizienz, kompensi
	2. Blutmengenbestimmung 80 Minuten später . . .	129,8	128,2	
2	1. Blutmengenbestimmung	98,0	98,0	Hypertonus, kompensiert
	2. Blutmengenbestimmung 50 Minuten später . . .	97,5	98,0	
3	1. Blutmengenbestimmung	108,1	108,1	Nierentuberkulose 2. Blutmengenbestimmung venöser Stauung beider
	2. Blutmengenbestimmung 40 Minuten später . . .	116,9	117,6	
4	1. Blutmengenbestimmung	88,1	88,1	Hypertonus, dekompensiert 2. Blutmengenbestimmung venöser Stauung beider
	2. Blutmengenbestimmung 60 Minuten später . . .	99,5	100,0	
5	1. Blutmengenbestimmung	106,3	108,6	Aorteninsuffizienz, dekompe
	2. Blutmengenbestimmung 50 Minuten später . . .	106,3	109,2	
6	1. Blutmengenbestimmung	98,5	101,0	Aorteninsuffizienz, Arhythm sol., dekompensiert
	2. Blutmengenbestimmung 40 Minuten später . . .	100,0	102,0	

nicht berechtigt ist, geht ohne weiteres aus dem Vergleich der Farbkonzentration im Plasma 3 und 6 Minuten nach der zweiten Trypanrotinjektion im Vergleich zu den gleichen Konzentrationen bei der ersten Bestimmung hervor. Würde eine raschere Abwanderung oder Zerstörung des Trypanrots erfolgen, so müßten bei der zweiten Bestimmung die 3- und 6-Minuten-Werte größere Differenzen zeigen als in der ersten Bestimmung. Das zu findende gleichmäßige Verhalten belegen in Tab. 4 sechs Beispiele aus zahlreichen Versuchen. Versuch 1 und 2, 5 und 6 zeigen das Verhalten bei gleichbleibender Blutmenge; Versuch 3 und 4 sind Fällen entnommen, in denen die zweite Blutmengenbestimmung einen geringeren Wert ergibt. Versuch 1—3 entstammen von kreislaufnormalen bzw. kompensierten Fällen, Versuch 4—6 von Fällen mit kardiovasculärer Dekompensation. A priori bestehen also keine

Tabelle 5.

[Wie]derholung der Blutmengenbestimmung 30—90 Minuten nach der 1. Bestimmung. Fall 1 [—] 10 Kreislauf normal bzw. kompensiert. Fall 11—12 kardiovasculär dekompensiert. Alle Bestimmungen in Ruhe — liegend — nüchtern.

	Körpergewicht kg	Zeit	Erythrocytenvolumen (Hämatokrit) %	Plasmamenge		Blutmenge	
				ccm	ccm pro kg	ccm	ccm pro kg
♂, 17 Jahre,			46,6	2238,0	40,6	4191,1	76,2
Mitralinsuffizienz, kompensiert	55,0	80 Min. später	46,6	2194,5	39,9	4109,6	74,7
♂, 40 Jahre,			37,7	2871,1	36,3	4608,6	58,3
Mitralinsuffizienz, kompensiert	79,0	50 Min. später	38,8	2852,2	36,1	4660,5	58,9
♂, 21 Jahre,			47,2	2508,6	44,0	4751,1	83,3
Migräne „Vasoneurose“	57,0	60 Min. später	46,6	2522,0	44,2	4722,9	82,9
♂, 28 Jahre,			46,1	2381,3	36,0	4418,1	66,9
Morb. Raynaud	66,0	30 Min. später	45,0	2437,8	36,9	4432,5	67,1
♂, 20 Jahre,			46,6	2252,2	35,9	4217,6	67,3
Chron. Nephritis	62,6	90 Min. später	46,6	2279,5	36,4	4268,7	68,1
♂, 46 Jahre,			36,6	3042,5	47,1	4798,9	74,4
Aorteninsuffizienz	64,5	40 Min. später	36,6	2991,9	46,3	4719,3	73,1
♀, 69 Jahre,			42,7	2672,2	37,9	4663,5	66,1
Hypertonus, kompensiert	70,5	40 Min. später	41,1	2709,6	38,5	4600,7	65,2
♀, 44 Jahre,			46,1	2862,0	28,6	5309,8	53,0
Hypertonus, Fettsucht, kompensiert	100,0	60 Min. später	46,1	2862,0	28,6	5309,8	53,0
♂, 51 Jahre,			52,5	2476,4	29,4	5213,4	62,0
Hypertonus, kompensiert	84,0	50 Min. später	51,9	2490,1	29,5	5177,0	61,6
♂, Hypertonus,			41,6	2925,2	44,3	5009,0	76,0
kompensiert	65,9	40 Min. später	42,0	2932,7	44,5	5056,6	76,7
♂, 38 Jahre,			45,5	2840,8	55,7	5212,6	102,2
Aorteninsuffizienz, Arrhythmia absol., dekompensiert	51,0	40 Min. später	45,5	2805,4	55,0	5147,5	100,9
♂, 64 Jahre,			32,2	2729,3	47,5	4025,5	70,1
Aorteninsuffizienz, dekompensiert	57,4	60 Min. später	33,8	2691,1	46,8	4121,2	71,7

Bedenken gegen die Vornahme einer zweiten Blutmengenbestimmung zu einer Zeit, wo sich noch ein erheblicher Teil des bei der ersten Bestimmung injizierten Trypanrots in der Blutbahn befindet. Selbstverständlich ist zu jeder Bestimmung immer ein neuer Standard aus unmittelbar vor der Farbinjektion entnommenem Plasma notwendig. Eine Fehlerquelle könnte hierbei allein dadurch entstehen, daß gerade während der im ganzen 8 Minuten dauernden Bestimmung ein erheblicher Teil des noch vorhandenen Trypanrots die Blutbahn verließe. Dies ist aber um so weniger anzunehmen, als ja durch die erneute Injektion der Farbstoff wieder eine relativ hohe Konzentration im Blut bekommt. Auch würde dieser Fehler sich ebenfalls in einer auffallenden Differenz der 3- und 6-Minuten-Werte zeigen.

Die absolute Übereinstimmung zweier Blutmengenbestimmungen, die innerhalb $^1/_2$—$1^1/_2$ Stunden am gleichen Fall vorgenommen werden, geht am besten aus den in Tab. 5 angeführten 12 Doppelbestimmungen hervor. Fall 1—10 dieser Tabelle sind kreislaufnormale Patienten bzw. Patienten mit Kreislauferkrankungen im Stadium der Kompensation. Fall 11 und 12 sind Patienten im Zustand kardiovasculärer Dekompensation. Die Möglichkeit, innerhalb kurzer Zeit wiederholt die Blutmenge zu bestimmen, wird also durch die Dekompensation des Kreislaufes nicht aufgehoben, wie auch schon aus den in Tab. 4 angeführten Versuchen 4—6 hervorgeht.

V.

Wie im kurzfristigen Versuch läßt sich auch bei längeren Intervallen (2 Tage bis 6 Wochen, 1 Fall $^1/_2$ Jahr) eine Konstanz der zirkulierenden Blutmenge für das einzelne Individuum zeigen. Dabei ist wieder wesentlich, daß alle Bestimmungen unter gleichen Bedingungen — also liegend, nüchtern, in absoluter Körperruhe — vorgenommen werden. Wir möchten diesen für Vergleichsbestimmungen notwendigen Ruhewert der zirkulierenden Blutmenge als „Mittellage" bezeichnen. Auch die Ernährung hat in der Zwischenzeit möglichst konstant zu erfolgen. *Hartwich* und *May*[23] konnten, wie früher *Plesch*[35], eine Abnahme der zirkulierenden Blutmenge unter N- und NaCl-armer Kost zeigen. Dieses Resultat wird auch in unseren Untersuchungen bestätigt. Als Beispiel hierfür aus unserem Material kann ein über lange Zeit beobachteter Fall angeführt werden (siehe Tab. 6).

Über die Beziehungen zwischen der zirkulierenden Blutmenge und dem Kreislaufzustand wird an anderer Stelle (Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 27, S. 1261 u. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1928) auf Grund der ausgedehnten Untersuchungen dieser Frage berichtet werden. Hier sei nur betont, daß für die Konstanz der Blutmenge auch ein gleicher Zustand im Kreislauf Bedingung ist.

Tabelle 6.

Beispiel für die Abhängigkeit der zirkulierenden Blutmenge von der Ernährung.

♂, 34 Jahr, Sek. Schrumpfniere. Chron. Streptokokkeninfekt mit Anämie.

Datum	Körpergewicht kg	Erythrocytenvolumen Hämatokrit) %	Plasmamenge		Blutmenge		Diät
			ccm	ccm pro kg	ccm	ccm pro kg	
18. II. 1927	58,1	34,4	3381,3	58,1	5154,5	88,7	gemischte Kost
24. II. 1927	59,8	30,0	3042,3	50,5	4320,4	72,2	6 Tage NaCl- und N-Beschränkung
5. IV. 1927	57,0	26,6	2750,5	48,2	3760,8	65,9	weitere 10 Tage NaCl- und N-arme Kost
11. IV. 1927	56,6	25,0	3134,0	55,3	4178,7	73,8	NaCl- und N-Zulagen seit 6 Tagen
27. V. 1927	56,3	22,2	3230,0	57,3	4151,6	73,7	6 Wochen konstante Diät
1. VI. 1927	53,9	21,1	2588,6	48,2	3280,9	60,5	nach 3 Hungertagen
21. VII. 1927	56,5	18,8	2919,0	51,6	3594,9	63,6	NaCl- und N-arme Kost

Die in 10 Fällen in 2—3fachen Bestimmungen (Tab. Nr. 7) gefundenen gleichen Werte zeigen, wie unter den genannten Bedingungen die Blutmenge nur innerhalb der Fehlergrenze der Methodik (± 100 ccm Blut) schwankt Daß die Differenzen zwischen den einzelnen Bestimmungen in diesen Versuchen im Vergleich zu den in Tab. Nr. 5 aufgeführten kurzfristigen Doppelbestimmungen ein wenig größer sind, möchten wir durch die unvermeidlichen geringen Schwankungen in der Ernährung und wohl auch im Wasserhaushalt erklären; gerade der Einfluß des letzteren Faktors ist nach den Arbeiten von *Marx*[31] zu verstehen. In diesem Sinne ist auch die größere Schwankungsbreite der Plasmamengen zu erklären, während die Gesamtblutmengen konstant bleiben (s. Tab. Nr. 7).

VI.

Als Normalwerte für die Plasmamenge nach der Trypanrotmethode werden von *Seyderhelm* und *Lampe*[39] 38,2—46,3 ccm pro Kilogramm Körpergewicht, für die Blutmenge 75,2—89,2 ccm pro Kilogramm angegeben. In ungefähr der gleichen Höhe liegen die Mittelwerte der Arbeiten von *Berger* und *Galehr*[6], *Hartwich* und *May*[23], und *Schieck*[36], während *Keith, Geragthy* und *Rowntree*[28] mit der Vitalrotmethode um die gleichen Mittelwerte etwas größere Schwankungen fanden.

In unseren Untersuchungen konnten wir als normale Werte für Plasma 35—45 ccm pro Kilogramm Körpergewicht, für Blut 75—85 ccm pro Kilogramm feststellen. Aus 20 Bestimmungen an Gesunden und

Leichtkranken, bei denen eine normale Blutmenge nach dem klinischen Bild angenommen werden durfte, ergaben sich als Durchschnittswerte

Plasma . . . . 40,2 ccm pro Kilogramm
Blut . . . . 76,4 „ „ „

Tabelle 7.

Wiederholung der Blutmengenbestimmung 2 Tage bis 7 Wochen nach der 1. Blutmenge bestimmung. Konstanz der Ruhe-liegend-nüchtern-Werte bei konstanter Ernährung. Fal ½ Jahr später zum 3. Mal untersucht.

Fall Nr.		Datum	Körpergewicht kg	Erythrocytenvolumen (Hämatokrit) %	Plasmamenge ccm	Plasmamenge ccm pro kg	Blutmenge ccm	Blutmenge ccm pro kg	
1	♂, 17 Jahre, Mitralinsuffizienz, kompensiert	21. XI. 1927	55,0	46,6	2238,0	40,6	4191,1	76,2	vgl
		16. XII. 1927	54,6	41,1	2436,5	42,7	4136,7	75,7	Tab.
2	♂, 40 Jahre, Mitralinsuffizienz, kompensiert	17. XI. 1927	79,1	38,8	2781,7	35,1	4545,3	57,4	vgl
		24. XI. 1927	79,0	37,7	2871,1	36,3	4608,6	58,3	Tab.
		10. XII. 1927	78,1	36,1	2921,9	37,4	4572,7	58,5	
6	♂, 46 Jahre, Aorten-insuffizienz	4. VII. 1927	64,5	36,6	3042,5	47,1	4798,9	74,4	vgl
		14. VII. 1927	63,0	38,3	2899,9	46,0	4700,1	74,6	Tab.
		10. II. 1928	59,4	37,7	2914,5	49,0	4678,3	78,7	
13	♂, 19 Jahre, Imbezillität „Vasoneurose“	8. II. 1927	59,3	45,5	2564,2	43,2	4705,0	79,3	
		23. III. 1927	57,2	41,1	2799,3	48,9	4752,6	83,0	
14	♂, 14 Jahre, Rekonvaleszent nach Scharlach	24. XI. 1927	47,3	47,2	1697,2	35,8	3214,5	67,9	
		20. XII. 1927	46,1	43,8	1860,4	40,3	3321,1	72,0	
15	♂, 19 Jahre, „Vasoneurose“	30. VI. 1927	55,0	47,7	2055,5	37,3	3932,0	71,4	
		6. VII. 1927	54,3	50,0	1983,5	36,5	3967,1	73,0	
16	♂, 34 Jahre, Schrumpfniere. Chron. Streptokokkeninfekt mit Anämie	11. IV. 1927	56,6	25,0	3134,0	55,3	4178,7	73,8	vgl
		27. V. 1927	56,3	22,2	3230,0	57,3	4151,6	73,7	Tab.
17	♂, 51 Jahre, Hypertonus, kompensiert	17. XII. 1926	93,0	44,4	2734,5	29,4	4918,2	52,8	
		7. I. 1927	92,8	41,1	2917,8	31,4	4953,8	53,3	
18	♂, 43 Jahre, Aorten-insuffizienz, beinahe kompen.	22. IV. 1927	62,0	49,4	2590,0	41,7	5118,5	82,5	
		19. V. 1927	62,5	45,0	2840,8	45,4	5165,2	82,6	
19	♂, 54 Jahre, Hypertonus, Emphysem, Cyanose	15. XI. 1927	74,5	50,5	2308,6	30,9	4663,9	62,5	
		17. XI. 1927	73,2	52,2	2211,6	30,2	4626,8	63,2	

Jedoch möchten wir derartige errechnete Durchschnittswerte nicht überschätzen und mehr auf die obengenannten Grenzen des Normalen Wert legen. Es ist dabei zu betonen, daß gelegentlich auch bei Gesunden niedrigere Werte gefunden werden können. Im allgemeinen ist festzustellen, daß Personen mit athletischem und pyknischem Körperbau relativ (pro Kilogramm) niedrigere Blutmengen haben, während beim asthenischen Habitus eher höhere Werte gefunden werden. Bekannt ist, daß bei Fettsucht stets unternormale Blutmengen gefunden werden (*Brown* und *Keith*[9]). Bei Patienten mit starken Ödemen wird sinngemäß die Berechnung der zirkulierenden Blutmenge pro Kilogramm Körpergewicht auf das niedrigste feststellbare Gewicht (nach der Entwässerung oder vor Aufheben der Ödeme) zu erfolgen haben.

Gerade die letztgenannten Feststellungen lassen die Frage erheben, ob die Beziehung der Plasma- und Blutmenge auf das Körpergewicht überhaupt richtig ist. Daß bei ödematösen Patienten hierin Vorsicht geboten ist, versteht sich von selbst. Aber auch für alle übrigen Fälle könnte nach einer anderen Größenbeziehung gesucht werden. *Keith*[27], *Bakwin* und *Rivkin*[2] setzten die Blutmenge in Beziehung zur Körperoberfläche. In unseren Fällen ergab die Berechnung auf die Körperoberfläche für Plasma 1200—1700 ccm pro Quadratmeter, für Blut 2300 bis 3000 ccm pro Quadratmeter. Als Durchschnittswerte der obengenannten 20 Fälle ergab sich:

Plasma . . . . 1472,5 ccm pro Quadratmeter
Blut . . . . 2804,5 ,, ,, ,,

Einen wesentlichen Vorteil können wir in dieser Beziehung auf die Körperoberfläche nicht erblicken. Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten werden, ein vom kreislaufphysiologischen Standpunkt befriedigenderes Bezugssystem für die zirkulierende Blutmenge zu finden. Einstweilen empfiehlt es sich, schon der besseren Verständigung halber, neben der absoluten zirkulierenden Plasma- und Blutmenge, die Menge in Kubikzentimeter pro Kilogramm Körpergewicht anzugeben. Man wird dabei die relativ große Variationsbreite im Normalen nach den angeführten Überlegungen verstehen und nicht einem etwaigen Mangel der Methodik zur Last legen.

Die Ausführungen dieser Arbeit sollten zeigen, daß die Trypanrotmethode zur Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge auch einer kritischen Betrachtung standhalten kann. Diese Methode scheint uns bei exakter Arbeit und Beobachtung aller notwendigen Einzelheiten, auf die hingewiesen wurde, durchaus den Anforderungen zu genügen, die bezüglich Genauigkeit und Verwertbarkeit ihrer Ergebnisse zu stellen sind.

Zusammenfassung.

1. Die möglichen Fehlerquellen der Trypanrotmethode zur Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge werden im einzelnen dargestellt. Für die Verweildauer des Farbstoffes zeigen die Werte der Farbstoffkonzentration im Plasma 3 und 6 Min. nach der Injektion eine genügende Konstanz. Die gleichmäßige Verteilung des Farbstoffes im zirkulierenden Blut — und zwar nur in diesem, nicht in dem der Zirkulation entzogenen Teil — wird in Versuchen nachgewiesen, in denen beim Menschen der Farbstoffgehalt in der rechten und linken Vena cubitalis sowie in der Vena saphena, beim Hund in Art. und Vena femoralis, Art. und Vena lienalis verglichen wird. Störende Veränderungen der Blutzusammensetzung werden durch die Trypanrotinjektion nicht hervorgerufen (Bestimmung des Erythrocyten-, Eiweiß- und NaCl-Gehalts).

2. Bei der Darstellung der angewandten Methode wird auf einige wichtige Einzelheiten hingewiesen (absolute Körperruhe, Untersuchung nüchtern, liegend; Flügelhahn an der Punktionskanüle, Colorimeter, Standardherstellung).

3. Diese Methode erlaubt, genaue Bestimmungen auch innerhalb kurzer Zeitabstände (30—90 Min.) zu wiederholen. Der Farbstoff wird bei der zweiten Injektion nicht rascher ausgeschieden. Die zweite Bestimmung wird in gleicher Weise wie die erste ausgeführt und berechnet.

4. Bei wiederholter Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge innerhalb längerer Zeitabschnitte (2 Tage bis 7 Wochen, 1 Fall $^1/_2$ Jahr) zeigt sich bei konstanter Ernährung, gleichem Kreislaufzustand und gleichen äußeren Bedingungen eine Konstanz der Blutmenge für den einzelnen Menschen.

5. Als Normalwerte können eine zirkulierende Plasmamenge von 35—45 ccm pro Kilogramm und eine Blutmenge von 75—85 ccm pro Kilogramm Körpergewicht (in der „Mittellage" = liegend, nüchtern, in absoluter Ruhe) angesehen werden. Abweichungen kommen auch bei Gesunden vor (pyknischer und athletischer Habitus, Fettsucht). Die Fehlergrenze der Methode ist mit ± 100 ccm Blut, d. h. mit etwa 2% der Blutmenge anzusetzen.

Literatur.

[1] *Ashby, W.*, Arch. of internal med. **35**, 516, 632, 641, 726. 1925; **36**, 24. 1925. — [2] *Bakwin* und *Rivkin*, Americ. journ. of dis. of childr. **27**, 340. 1924. — [3] *Barrat* und *Yorke*, Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B. **81**, 381. 1909. — [4] *v. Behring*, Beitr. z. exp. Therapie 1912, H. 12. — [5] *Beltz* und *E. Kaufmann*, Zeitschr. f. klin. Med. **101**, 441. 1925. — [6] *Berger* und *Galehr*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **53**, 57. 1926. — [7] *Bork*, Handbuch der experimentellen Pharmakologie. I, S. 71. 1923. — [8] *Bostrom*, Americ. journ. of physiol. **58**, 195. 1927. — [9] *Brown* und *Keith*, Arch. of internal med. **33**, 217. 1924. — [10] *Bürker*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **167**,

143. 1917. — [11] *Büttner*, Inaug.-Diss. Göttingen 1923; zit. nach *Seyderhelm* und *Lampe*. — [12] *Carrier, Lee* und *Whipple*, Americ. journ. of physiol. **61**, 138. 1922. — [13] *Creveld, S. van*, und *K. J. Feringa*, Arch. néerland de physiol. de l'homme et des anim. **6**, 317. 1922 (Kongr.-Zentralbl. f. inn. Med. **24**, 426. 1922). — [14] *Dawson*, Americ. journ. of physiol. **4**, 1. 1901. — [15] *Dawson, Evans* und *Whipple*, Americ. journ. of physiol. **51**, 221. 1920. — [16] *Erlanger*, Physiol. review **1**, 177. 1920. — [17] *Franke* und *Benedikt*, Journ. of laborat. a. clin. med. **6**, 618. 1921. — [18] *Gréhant* und *Quinquaud*, Journ. de l'anat. et de la physiol. **18**, 564. 1882/83. — [19] *Griesbach, W.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 47, S. 1289. — [20] *Gscheidlen*, Arb. a. d. physiol. Laborat. Würzburg **2**, 143. 1869; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **7**, 530. 1873. — [20a] *Gscheidlen* und *Spiegelberg*, Arch. f. Gynäkol. **4**, 112. 1872. — [21] *Haldane* und *Smith*, Journ. of physiol. **25**, 331. 1899. — [22] *Harris*, Brit. journ. of exp. pathol. **1**, 142. 1920. — [23] *Hartwich* und *May*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **51**, 497. 1926; **53**, 677. 1927. — [24] *Hino*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **256**, 30. 1925. — [25] *Hooper, Smith, Belt* und *Whipple*, Americ. journ. of physiol. **51**, 205. 1920. — [26] *Hopmann* und *Schüler*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **30**, 148. 1922. — [27] *Keith*, Americ. journ. of the med. sciences **165**, 174. 1923. — [28] *Keith, Geraghty* und *Rowntree*, Arch. of internal med. **16**, 547. 1915. — [29] *Lee* und *Whipple*, Americ. journ. of physiol. **56**, 328. 1921. — [30] *Lindhard, J.*, Americ. journ. of physiol. **76**, 497. 1926; **77**, 669. 1926. — [31] *Marx*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 49; Zentralbl. f. inn. Med. 1926, Nr. 41, S. 970; Verhandl. d. 38. Kongr. f. inn. Med. 1926, S. 280; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **152**, 354. 1926; **153**, 358. 1926. — [31a] *Marx* und *Mohr*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **123**, 205. 1927. — [32] *Meek* und *Glasser*, Americ. journ. of physiol. **47**, 302. 1918. — [33] *Morawitz*, Volkmanns Samml. klin. Vortr. Inn. Med. 1907, Nr. 139. — [34] *Moritz* und *v. Tabora*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **98**. — [35] *Plesch, J.*, Hämodynamische Studien. Monographie. Berlin 1909; Zeitschr. f. klin. Med. **93**, 241. 1922. — [36] *Schieck, H. G.*, Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 20, S. 945. — [37] *Scott* und *Barcroft*, Biochem. journ. **18**, 1. 1924. — [38] *Seyderhelm* und *Lampe*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **30**, 403, 410. 1922; **35**, 177. 1923; **41**, 1. 1924; Zeitschr. f. klin. Med. **98**, 430. 1924. — [39] *Seyderhelm* und *Lampe*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **27**, 245. 1925 (siehe dort weitere Literatur). — [40] *Simmonds, J. P.*, Americ. journ. of physiol. **72**, 1. 1925. — [41] *van Slyke* und *Salvesen*, Journ. of biol. chem. **40**, 103. 1909. — [42] *Smith, H. P.*, Americ. journ. of physiol. **51**, 221. 1920; Bull. of the Johns Hopkins hosp. **36**, 325. 1925; **37**, 177. 1925. — [43] *Smith, Arnold, Carrier* und *Whipple*, Americ. journ. of physiol. **56**, 313. 1921. — [44] *White* und *Erlanger*, Americ. journ. of physiol. **54**, 1. 1920. — [45] *Wittgenstein* und *Krebs*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **49**, 553, 563, 587, 615. 1926; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **212**, 268, 282. 1926. — [46] *Wollheim*, Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 45, S. 2134. Zeitschr. f. klin. Med. **108**, 248. 1928. — [47] *Wollheim* und *Brandt*, Zeitschr. f. klin. Med. **106**, 257, 274. 1927. — [48] *Zuntz* und *Plesch*, Biochem. Zeitschr. Festband, S. 47. 1908.

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Rostock. — Direktor: Prof. Dr. *Hans Curschmann.*)

Über Teeranaphylaxie und anaphylaktische Migräne.[1]

Von
Dr. Wilhelm Berg.

Mit 1 Textabbildung.

(*Eingegangen am 20. März 1928.*)

Die anaphylaktische Genese des Bronchialasthmas und anderer vegetativer Neurosen hat durch die Forschungen der letzten 10 Jahre allgemeines Interesse erregt und sich auch therapeutisch-prophylaktisch in segensreicher Weise ausgewirkt (*Storm van Leuwen* u. v. a.). Der Umstand, daß nicht nur Eiweißkörper Anaphylaxie und anaphylaktische Syndrome erzeugen können, ist gleichfalls bekanntgeworden. Ich erinnere nur an das soviel zitierte und so selten beobachtete Ipecacuanhaasthma der Apotheker und das von *Hans Curschmann*[2] und seinen Mitarbeitern klinisch und experimentell studierte anaphylaktische Ursolasthma der Fellfärber, das auf eine Überempfindlichkeit gegen *p*-Phenylendiamin zurückzuführen war.

In diesem Zusammenhang interessiert nun eine neue Form der gewerblichen Anaphylaxie, die wir kürzlich in unserer Klinik beobachten konnten. Der Fall gewinnt auch insofern an Bedeutung, da er in gewerbehygienischer Hinsicht und auch bei der Begutachtung etwaiger Berufsschädigungen für Berufsgenossenschaften in Zukunft wohl beachtet werden muß. In der gesamten, mir zur Verfügung stehenden Literatur und auch bei Befragung bei Gewerbehygienikern und -chemikern habe ich nichts über einen bisher beobachteten oder veröffentlichten Fall ähnlicher Art in Erfahrung bringen können.

Es handelt sich um einen 22jährigen Mann, der früher stets gesund gewesen ist. Ca. 3 Wochen lang war er als Führer einer Maschine beim *Teeren* von Chausseen verwendet worden und bemerkte nach ca. 8tägiger Arbeitszeit, daß er sobald er die Arbeitsstelle betrat „Schnupfen", Atemnot, Augentränen, halbseitiges

[1] Nach einem Vortrag auf dem VIII. Kongreß der Nordwestdeutschen Gesellschaft für innere Medizin in Hamburg.

[2] Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 7.

Kopfweh, Übelkeit (zeitweise mit Erbrechen) und Schwindelanfälle bekam, schließlich bekam er „schlimme Augen“. Die Beschwerden, besonders auch die Anfälle von Atemnot, nahmen immer mehr zu, so daß er die Arbeit aufgeben mußte. Nach einer Pause von etwa 3 Wochen, in der er sich in der Stadt bei seinen Eltern aufhielt, versuchte er die frühere Arbeit wieder aufzunehmen, aber bereits am 1. Tag stellten sich die alten Beschwerden wieder ein. Er kam deswegen, obgleich sich seine Beschwerden inzwischen wesentlich gebessert hatten etwa 3 Wochen später zur Untersuchung und Beobachtung in die Klinik. Bei der Aufnahme hatte er im wesentlichen nur noch über zeitweise auftretende linksseitige Kopfschmerzen, ständige Übelkeit und Appetitmangel zu klagen.

Befund: Junger, ziemlich kräftig gebauter, mittelgroßer Mann in hinreichendem Ernährungszustand. Haut und sichtbare Schleimhäute sind gut durchblutet. Muskulatur und Fettpolster mäßig entwickelt. Keine fühlbaren Drüsen, keine Ödeme, keine Exantheme.

Kopf: Nicht druck- oder klopfempfindlich. Pupillen gleich weit und rund, reagieren prompt auf Licht und bei Konvergenz. Conjunctiven leicht gerötet. Schilddrüse o. B.

Mund und Rachen: Zunge nicht belegt. Gebiß intakt. Tonsillen und Rachenhinterwand o. B.

Thorax: Mäßig breit, gut gewölbt. Ausreichende, gleichmäßige Atemexkursionen.

Lungen in normalen Grenzen und von guter, respiratorischer Verschieblichkeit. Über der ganzen Lunge reiner, voller Klopfschall und reines Vesiculäratmen.

Herz normal begrenzt, Töne über allen Ostien rein, Puls regelmäßig, 72 bis 74 Schläge in der Minute. R.-R. 120:75 mm Hg.

Abdomen in Thoraxhöhe. Leber und Milz nicht nachweisbar vergrößert. Keine Druckempfindlichkeiten, keine pathologischen Resistenzen. Genitale o. B.

Nervensystem: Keine Mobilitäts- oder Sensibilitätsstörung. Hirnnerven o. B. Chvostek negativ. Starker Dermographismus.

Geringe Hyperreflexie. Romberg negativ, Babinski negativ.

Psychisch zeigte der in jeder Beziehung intelligente junge Mann keine hysterischen oder aggravatorischen Züge. Wir hatten im Gegenteil sogar den Eindruck, daß der Patient unter seiner Arbeitsunfähigkeit litt, da ihm durch die Aufgabe seiner gutbezahlten „Saisonarbeit“ ein guter Verdienst entging.

Urin: Spezifisches Gewicht 1021, Reaktion sauer. Albumen negativ, Saccharum negativ, Aceton negativ, Acetessig negativ, Indican negativ, Urobilinogen negativ, Urobilin negativ, Diazo negativ, Sediment: vereinzelte Leukocyten.

Mageninhalt nach Probefrühstück, ca. 60 ccm gut verdaut. Kongo positiv, Sanguis negativ, freie HCl 24, Gesamtacidität 51.

Röntgendurchleuchtung des Magens und der Lunge sowie die Thoraxaufnahme ergeben einen vollkommen normalen Befund.

Hämoglobin 95,1%, Erythrocyten 4650000, Leukocyten 6790 (Segmentkernige 58%, Stabkernige 12%, Lymphocyten 26%, Eosinophile 1%, Monocyten 8%).

Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten 4 mm in der Stunde. WaR. im Blut negativ.

Da wir bei dem Patienten eine Anaphylaxie gegen die bei der Teerung von Chausseen verwendeten Stoffe vermuteten, versuchten wir den *experimentellen* Beweis für unsere Auffassung zu führen, der vollkommen gelang. Das Material hierfür wurde uns von Herrn Senator *Wendler*, Rostock, in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt.

Es handelte sich einerseits um Spramex-Bitum, einem Gemisch von südamerikanischen Asphalten, und andererseits um handelsüblichen Steinkohlenteer. Die Versuche wurden in der Weise durchgeführt, daß der Patient und 7 Kontrollpersonen[1], je 15 Min. den Dämpfen des auf 90° erhitzten Steinkohlenteers bzw. Spramex-Bitum ausgesetzt wurden. Die Inhalation mit Spramex-Bitum lösten nun weder bei unserem Patienten noch bei den Kontrollpersonen irgendwelche Reizerscheinungen aus. Deshalb wurden die Versuche später ausschließlich mit Steinkohlenteer durchgeführt. Zur Kontrolle wurden vor und 30 Min. nach jedem Versuch je ein Blutausstrich gemacht und die Zellformen der Leukocyten registriert.

Bei dem Patienten selbst, unserem Anaphylaktiker, ergab der auf diese Weise angestellte Versuch folgendes:

1. Versuchstag. Inhalation von Spramex-Bitum 15 Minuten. Keine Reizerscheinungen. Kein Augentränen, kein Schnupfen, keine Übelkeit, keine Atemnot.

	Hämogramm:	vor	nach
Polymorph. Leukocyten	Segmentkernige	52%	54%
	Stabkernige	8%	9%
	Lymphocyten	35%	33%
	Eosinophile	*1*%	*1*%
	Monocyten	2%	2%
	Mastzellen	2%	1%

2. Versuchstag. Inhalation von Steinkohlenteerdämpfen. 15 Minuten lang. Nach etwa 5 Minuten treten starke linksseitige Kopfschmerzen, Augentränen, Niesreiz, Übelkeit bis zum Brechreiz und Atemnot mit Husten auf; außerdem „Brennen" der Haut, das während des Versuchs immer mehr zunimmt.

	Hämogramm:	vor	nach
Polymorph. Leukocyten	Segmentkernige	52%	51%
	Stabkernige	8%	8%
	Lymphocyten	36%	34%
	Eosinophile	*1*%	*4*%
	Monocyten	2%	2%
	Mastzellen	1%	1%

3. Versuchstag. Inhalation von Steinkohlenteerdämpfen. Es treten dieselben Symptome wie am 2. Tage auf.

	Hämogramm:	vor	nach
Polymorph. Leukocyten	Segmentkernige	51%	52%
	Stabkernige	8%	9%
	Lymphocyten	35%	30%
	Eosinophile	*3*%	*6*%
	Monocyten	2%	3%
	Mastzellen	1%	—
	Calcium im Serum	*9,4 mg*	*9,6 mg*

in 100 ccm Serum.

[1] Die Kontrollpersonen waren durchweg jugendliche Leute, meist Rekonvaleszenten indifferenter Krankheiten; Allergiker (Asthma, Migräne usw.) und Leute aus dem Teerbetriebe waren nicht darunter.

4. Versuchstag. Inhalation von Steinkohlenteerdämpfen. 15 Minuten. Typischer Anfall.

Hämogramm:		vor	nach
Polymorph. Leukocyten	Segmentkernige	51%	50%
	Stabkernige	9%	8%
	Lymphocyten	34%	32%
	Eosinophile	4%	8%
	Monocyten	2%	2%
	Mastzellen	—	—

5. Versuchstag. Inhalation von Steinkohlenteerdämpfen. 15 Minuten. Typischer Anfall.

Hämogramm:		vor	nach
Polymorph. Leukocyten	Segmentkernige	50%	51%
	Stabkernige	10%	8%
	Lymphocyten	32%	29%
	Eosinophile	*5%*	*10%*
	Monocyten	2%	1%
	Mastzellen	1%	1%

6. Versuchstag. Inhalation von Steinkohlenteerdämpfen. 15 Minuten. Es werden 10 Minuten vor Beginn des Versuchs 10 ccm Afenil intravenös gegeben, ie aber nicht die Auslösung des typischen Anfalls verhindern konnten.

Hämogramm:		vor	nach
Polymorph. Leukocyten	Segmentkernige	51%	51%
	Stabkernige	9%	7%
	Lymphocyten	30%	27%
	Eosinophile	*8%*	*12%*
	Monocyten	2%	1%
	Mastzellen	—	2%

Wenn die Injektion von Afenil den Anfall selbst auch nicht verhinlerte, so klangen am letzten Versuchstage doch die Reizerscheinungen, ie sonst stets 4—5 Stunden anhielten, schneller ab, denn der Patient ar bereits nach 2 Stunden wieder völlig beschwerdefrei.

Um nun die Einwirkung von Steinkohlenteerdämpfen an anderen, onst gesunden Personen zu kontrollieren, wurden noch 7 Personen, benfalls je 15 Min., an je 2—4 Versuchstagen derartigen Dämpfen ausesetzt. Hierbei wurde ständig das Blutbild vor und nach der Inhalation egistriert und es fanden sich folgende *Mittel*werte (siehe nachstehende abelle).

Während der Versuche trat bei sämtlichen Kontrollpersonen eine eringe conjunctivale Reizung mit Tränenfluß und gelegentlich auch iesreiz auf. Es gelang aber *nie*, einen typischen anaphylaktischen nfall auszulösen wie bei unserem Patienten. Die geringen Reizerscheiungen waren auch stets wenige Minuten nach der Inhalation wieder rschwunden. Am bemerkenswertesten ist aber, daß trotz mehrfacher iederholungen, bei denen eine gewisse Sensibilisierung hätte eintreten üssen, nie eine Eosinophilie des Blutes auftrat. Es wurden nie mehr s 3% Eosinophilie bei den Versuchspersonen gefunden.

Tabelle.

		Segmentkernige %	Stabkernige %	Lymphocyten %	Eosinophile %	Monocyten %	Mastzellen %
I.	vor	64	9	22	1	3	1
	nach	67	8	22	—	2	1
II.	vor	63	7	29	1	—	—
	nach	62	9	26	2	1	—
III.	vor	61	10	25	1	2	1
	nach	62	11	24	—	2	1
IV.	vor	59	12	27	1	—	—
	nach	60	12	26	1	1	—
V.	vor	64	9	21	2	2	2
	nach	63	9	23	1	2	2
VI.	vor	54	11	32	2	1	—
	nach	55	10	34	1	—	—
VII.	vor	57	7	32	2	1	1
	nach	59	9	28	3	1	—

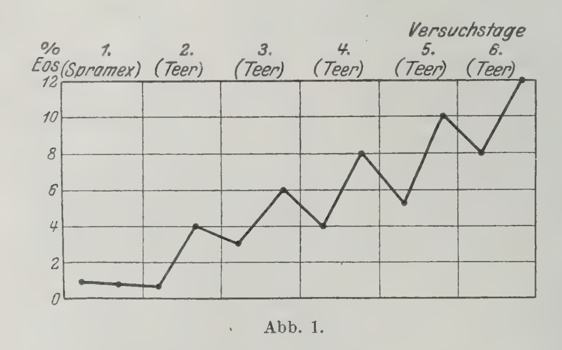


Abb. 1.

Im Gegensatz hierzu gelang es, im Laufe von 14 Tagen an 6 Versuchstagen bei unserem Teeranaphylaktiker eine Steigerung der Eosinophilien von 1% auf 12% herbeizuführen, und zwar in der Art, daß mit zunehmender neuer Sensibilisierung auch an den versuchsfreien Tagen eine langsam ansteigende Eosinophilie im Blut vorhanden war (s. Abb. 1). Auch die einzelnen Symptome nahmen allmählich an Schwere zu, vor allem bestand auch später eine ausgesprochene Conjunctivitis, wie sie von dem Patienten schon in der Anamnese angegeben war und wie sie auch bei anderem, fein in der Luft verteilten Material beobachtet wird. Durch die Injektion von Afenil (10%iges Calc. chlorat.) wurde an einem Versuchstage der Anfall deutlich gemildert, wenn es auch nicht gelang, ihn zu coupieren. Die Untersuchung des Calciums im Serum ergab einmal eine geringe Steigerung, bei einem im allgemeinen unter der Norm liegenden Calciumspiegel. Leider konnte diese Untersuchung aus äußeren Gründen nicht laufend ausgeführt werden. Zu unserem Bedauern entzog sich auch der Patient nach seiner Entlassung aus der Klinik weiteren

Versuchen, die vor allem mit den verschiedenen, im Steinkohlenteer vorkommenden Substanzen durchgeführt werden sollten.

Durch die angestellten Versuche ist jedoch hinreichend bewiesen, daß es sich in unserem Falle tatsächlich um eine Anaphylaxie handelt, die durch die Inhalation von Steinkohlenteerdämpfen hervorgerufen wurde. Das gesamte klinische Syndrom auf den anaphylaktischen Versuch hin, insbesondere auch die experimentell gesteigerte Eosinophilie, waren nur in diesem Sinne aufzufassen. Auch die Anamnese sprach bereits dafür durch den Umstand, daß der Patient beschwerdefrei blieb, sobald er längere Zeit nicht auf seiner Arbeitsstelle war, und sofort erkrankte, sowie er sich der Arbeit aussetzte.

Da die Teerung der Landstraßen neuerdings in steigendem Maße ngewendet werden wird, ist in Zukunft voraussichtlich Gelegenheit gegeben, noch weitere derartige anaphylaktische Teerschädigungen zu beobachten. Es empfiehlt sich daher, diesen Fällen eine größere Beachtung zu schenken und ihrer Pathogenese im Interesse der Prophylaxe und Therapie nachzugehen.

Wir konnten übrigens bei Befragung des Patienten, seiner Mitrbeiter und Arbeitgeber einstweilen keine weiteren Teeranaphylaxieälle mit Sicherheit feststellen. Das ist darum nicht verwunderlich, veil das Hauptkontingent der eigentlichen Arbeiter der Straßenteerung eweils an Ort und Stelle angenommen wird und aus Arbeitslosen der enachbarten Städte und Dörfer besteht, während unser Patient zum Maschinenpersonal gehörte, also ständig im anaphylaktischen Milieu erwendet wurde. Der Patient selbst erinnerte sich nur eines Arbeiters, er ähnliche Beschwerden, wie er selbst, erlitt und der deswegen die rbeitsstätte verließ. Bei dem ständig verwendeten Personal, zu dem nser Patient gehörte, kam noch hinzu, daß es in sog. Wohnwagen nehrere Wochen und Monate hindurch ununterbrochen in unmittelbarer Nähe der Arbeitsstellen lebte und daß somit die Sensibilisierung sicherer nd besonders längere Zeit hindurch erfolgen konnte als bei den übrigen rbeitern, die sich nach der Arbeitszeit wieder von der Arbeitsstelle ntfernten. Auf diese Weise waren bei unserem Anaphylaktiker wesentch günstigere Bedingungen zur Sensibilisierung gegeben als bei den nderen, nur vorübergehend im Betriebe tätigen Arbeitern.

Von großem Interesse ist an unserem Fall nun der Umstand, daß es elang, durch das spezifische Allergen auch im klinischen Experiment, anz entsprechend den anamnestischen Angaben des Mannes, regelmäßig eftigen linksseitigen Kopfschmerz mit Augenflimmern, Übelkeit und rechreiz, gelegentlich auch Erbrechen, auszulösen, also einen typischen *Migräneanfall.* Damit ist meines Wissens zum ersten Male klinisch xperimentell eine sichere anaphylaktische Migräne hervorgerufen nd der Beweis erbracht worden, daß diese aus ganz konkreten aller-

gischen Schädigungen entstehen kann. Das ist darum wichtig und inte essant, weil die anaphylaktische Genese auch der Hemikranie neuerding sehr ernsthaft diskutiert wird. *Hans Curschmann* zeigte bereits frühe bei der Besprechung der Kindermigräne[1], daß diese sich häufig mi typisch allergischen, exsudativen Syndromen (Asthma, Rhinitis, flüch tiges Oedema cutis usw.) vereinigt. Auch für das erwachsene Alter is *Hans Curschmann* neuerdings geneigt, in einer gewissen Reihe vo Fällen und Typen der Migräne anaphylaktische Einwirkungen anzu nehmen[2]; zumal von *Weitz* u. a. neuerdings relativ häufig Eosinophili im Blute während des Migräneanfalls gefunden wurde. Immerhin wa es bisher nur selten gelungen, bestimmte anaphylaktische Noxen al Erreger der Migräne aufzudecken. Unsere Beobachtung füllt diese Lück aus, indem sie den experimentellen Beweis der Migräneerzeugung durc Teeranaphylaxie erbringt. Daß für die Heilung auch der Migräne di Aufdeckung des jeweiligen Allergens von großer therapeutischer un prophylaktischer Wichtigkeit werden könnte, bedarf kaum der Erwäh nung.

[1] Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 51.

[2] Handbuch von *v. Bergmann* und *Stähelin*. Bd. V, S. 1388. 2. Aufl.

(Aus der Med. Abteilung des Städt. Krankenhauses Altona. — Direktor: Prof. Dr. *L. Lichtwitz.*)

Analyse eines kongenitalen Herzfehlers.

(Zugleich ein Beitrag zur Bedeutung der Hämoglobinvermehrung bei Sauerstoffmangel.)

Von

Fritz Mainzer.

Mit 8 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 12. März 1928.*)

Hämodynamische Probleme bei kongenitalen Herzfehlern sind nit exakter Methodik nur vereinzelt angegangen worden. Die Gründe lafür liegen auf der Hand: einmal sind solche Fälle verhältnismäßig elten, weiter aber sind die erforderlichen gasanalytischen Methoden rst in neuer Zeit besonders durch die Arbeiten von *Haldane*, *Barcroft* ınd *van Slyke* auch für die Klinik zugänglich geworden.

Plesch und *Kraus*[1,2,3] haben wohl als erste Blutgasanalysen ›zw. indirekte Methoden mit gleicher Zielsetzung (Bestimmungen der $)_2$- und CO_2-Spannung der Atemluft) zur Diagnose kongenitaler Vitien erangezogen. *Plesch* fand in einem Fall die O_2-Sättigung des venösen 3lutes in der Lunge abnorm hoch und schloß darauf auf die Zumischung rteriellen Blutes durch einen klinisch bereits wahrscheinlich gemachten)uctus Botalli. Auch die quantitative Betrachtungsweise der Strö- ıungsverhältnisse hat *Plesch* bereits in diesem Falle durchgeführt:)a das Herzminutenvolumen um mehr als $^1/_3$ die Norm überstieg, zog den — allerdings nicht unbedingt zwingenden — Schluß, daß rund $_3$ des Blutes den falschen Weg von der Aorta in die Arteria pulmonalis ehme. *Boothby* und *Abott*[4] schlugen 1916 vor, vergleichende CO_2-Ana- sen im arteriellen und venösen Blut zur Diagnose kongenitaler Vitien it unmittelbarem Übertritt von Blut aus dem großen in den kleinen reislauf zu benutzen, ähnlich wie sich *Plesch* seiner O_2-Analysen be- ent hatte. Zur quantitativen Fragestellung drangen die Autoren nicht r. Kohlensäureanalysen des arteriellen und venösen Blutes haben ch *Hess* und *Pearce*[5] in Verbindung mit Gaswechselbestimmungen rer Bestimmung des Minutenvolums nach dem *Fick*schen Prinzip in ıschlägigen Fällen zugrunde gelegt. Es handelte sich um 3 Brüder, e an einem klinisch nicht näher festzulegenden kongenitalen Vitium t ausgesprochener Cyanose litten. In einem Fall ergab sich den Au- ren ein stark herabgesetztes Minutenvolumen.

Eine Depotsubstanz wie die Kohlensäure, eine Substanz, die un ähnlich dem Sauerstoff in großer Menge im Körper deponiert ist un deren Ausscheidung daher keine einfache Funktion der erzeugten Meng und des Transportes zur Ausscheidungsstelle ist, kann aber unsere Erachtens nicht wohl zur Stromanalyse verwandt werden.

In einem weiteren Fall hat *Lindhard*[6] das Minutenvolumen mit de Stickoxydulmethode[7] gemessen und O_2-Analysen vorgenommen. Sein bedeutsamen Schlußfolgerungen bedürfen hier nicht der Wiedergabe weil der komplizierte anatomische Charakter des Herzfehlers die vo *Plesch* formulierte Frage nach der Menge des aus dem *einen* unmittelba in den anderen Kreislauf fließenden Blutes nicht deutlich werden ließ jedenfalls aber unlösbar machte. Die Obduktion zeigte nämlich, da eine Atresie des linken arteriellen Ostiums mit Ventrikelseptumdefek und Abgang der Aorta aus dem rechten Ventrikel vorlag; Zweige der Ar teria pulmonalis entsprangen wahrscheinlich aus der Aorta. Hinsicht lich seiner Funktion war das Herz also einkammerig und somit von eine — wenn auch unvollkommenen — Trennung zwischen großem un kleinem Kreislauf nicht zu reden. Sauerstoffanalysen mit Ermittlun des Minutenvolumens nach der N_2O-Methode von *Krogh* und *Lindhar* haben *Weiss* und *Löwbeer*[8] — wie es scheint, ohne Kenntnis der Vor arbeiten von *Plesch* (l. c.) — bei einem Fall von reitender Aorta un Ventrikelseptumdefekt mit Pulmonalstenose (durch Obduktion ge sichert) vorgenommen; sie waren als erste imstande, aus ihren Date das Mischungsverhältnis zwischen arteriellem und venösem Blut direk zu berechnen; das arterielle Blut des großen Kreislaufs ergab sich au Grund seines O_2-Gehaltes als eine Mischung von rund 70% venösem mit 30% arterialisiertem Blut des Lungenkreislaufs. Das Minuten volum des großen Kreislaufs hatte den hohen Wert von 7,1 l, davo 2,2 l arterialisiertes und 4,9 l venöses Blut. Auch auf die Frage de Cyanose kommen die Autoren zu sprechen, in Erwägungen, welche die um fassenden Feststellungen von *Lundsgaard* und *van Slyke* zu bestätige geeignet sind. CO_2-Analysen dieses Falles liegen nicht vor*.

In dem eigenen Falle — es sei vorausgenommen, daß es sich mit Wahrscheinlichkeit um einen Ventrikelseptumdefekt mit fragliche Pulmonalstenose handelt — haben wir das Augenmerk in erster Reihe auf 2 Fragestellungen gerichtet: einmal auf die Frage nach dem Anteil des Blutes an der Gesamtblutmenge, der den falschen Weg geht, di Frage, die bereits von *Plesch* formuliert wurde; weiterhin aber drängt

---

* *Anmerkung bei der Korrektur:* In jüngster Zeit hat *Uhlenbruck* (Zeitschr. f. Kreislaufforsch. **19**, 601 [1927]) eine entsprechende Analyse bei einem aut ophisch kontrollierten Falle von Pulmonalstenose mit Septumdefekt der Ventrikel mitgeteilt. Das Verhalten des Kreislaufs war dem in unserem eigenen Falle sehr ähnlich.

sich das Problem auf, wie die gefundene Hämoglobinvermehrung in ihrer kompensatorischen Funktion für die Sauerstoffversorgung des Organismus *quantitativ* zu erfassen sei; es ist verständlich, daß sich hier über den individuellen Fall hinaus das Bedürfnis nach einer allgemeinen Lösung einstellte. Außerdem ergaben sich im Laufe der Untersuchung eine Anzahl weiterer Fragen, die an geeigneter Stelle zur Sprache kommen sollen.

Klinischer Bericht.

Der klinische Bericht über den untersuchten Fall sei vorausgeschickt.

Vorgeschichte: Die 25jährige Kranke ist seit ihrer Geburt nach Angabe der Mutter auffällig blau gewesen. Sie war niemals größeren körperlichen Anstrengungen gewachsen. War mit 14 Jahren zum erstenmal wegen Herzbeschwerden in Behandlung, konnte bis Februar 1927 leichte Arbeit verrichten. Seitdem wegen zunehmender Kurzluftigkeit bei Bewegungen arbeitsunfähig, bei Bettruhe fühlt sie sich wohl. Familienanamnese ohne Belang.

Klinischer Befund: Tiefblaue Verfärbung der Haut und Schleimhäute. Obere und untere Extremitäten sind gleichmäßig betroffen. Ausgesprochene Trommelschlägelfinger. Angedeutete Trommelschlägelzehen. Keine Ödeme. Das Herz ist, wie das Röntgenbild (Abb. 1) zeigt, bei dorso-ventralem Strahlengang nach links und besonders auch nach rechts stark vergrößert. Der rechte Herzrand, anscheinend durch den rechten Vorhof gebildet, der an seinem weicheren Schatten kenntlich ist, zeigt eine ausgesprochene systolische Pulsation. Das Gefäßband bietet keine Abweichung von der Norm. Die linke Herzkontur bildet im Röntgenbilde einen einzigen, nach links flach konvexen Bogen, dessen oberster Abschnitt keine Pulsation zeigt, jedoch weit ist (Erweiterung der Arteria pulmonalis oberhalb einer Stenose ?). Im 1. schrägen Durchmesser füllt der linke Vorhof fast den ganzen Holzknechtschen Raum aus. Im 2. schrägen Durchmesser reicht das linke Herz bis an die Wirbelsäule. Die vorliegenden Verhältnisse werden durch Abb. 2 und 3 deutlich, so daß wir auf eine eingehende Beschreibung verzichten können. Über dem ganzen Herzen ist, überall von gleicher Klangfarbe, ein systolisches Geräusch hörbar, dessen Punctum maximum links neben dem Sternum zwischen 3. und 5. Interkostalraum liegt und hier deutlich den Charakter des Preßstrahlgeräusches (*Hermann Müller* sen.) hat. Die ersten und zweiten Töne sind an allen Auscultationspunkten deutlich. Puls 84 Schläge in der Minute, vereinzelte Extrasystolen. Blutdruck 130 mm Hg auscultatorisch. Auf das Elektrokardiogramm wird bei Deutung der gasanalytischen Befunde zurückzukommen sein.

Die Lungen zeigten während des Krankenhausaufenthaltes weder klinisch noch röntgenologisch pathologische Veränderungen. Das

Zwerchfell ist im Röntgenbild beiderseits gut und ausgiebig beweglich
Die Atmung ist von normaler Frequenz (18 i. d. Min.) und, soweit da
klinisch beurteilt werden kann, auch von normaler Tiefe. Auf dies
Befunde sei im Hinblick auf die Ergebnisse der Gasanalyse des Blute
besonders hingewiesen.



Abb. 1. Herzfernaufnahme (2 m) dorsoventral. 7. XII. 1927.

Es war Gelegenheit, die Kranke, die sich zur Begutachtung ihre
Arbeitsunfähigkeit nur eine Woche in der Klinik befand, 6 Wochen späte
nochmals ambulant zu untersuchen. Inzwischen hatte sich der Zustand
wesentlich verschlechtert. Die Pulsfrequenz war in der Ruhe von 84 au
156 Schläge in der Min., die Atemfrequenz von 18 auf 30 gestiegen
Das Elektrokardiogramm zeigte einen Fortschritt in der Störung de
Reizleitung (s. unten). Über der Lunge waren jetzt nichtklingend
Rasselgeräusche hörbar, die Röntgendurchleuchtung bot gegenübe

der Norm vermehrte Strangzeichnung als Ausdruck der Stauung. Diesem Beobachtungstermin entsprechen die in Abb. 2 und 3 wiedergegebenen Röntgenogramme sowie das Elektrokardiogramm der Abb. 6.



Abb. 2. Herzfernaufnahme (2 m). 1. schräger Durchmesser. 25. I. 1928.

Der Harn enthielt reichlich Eiweiß und zahlreiche Erythrocyten. Die täglichen Harnmengen schwankten zwischen 280 und 530 ccm (einwöchige Beobachtung). Nykturie war nicht vorhanden. Das weiße Blutbild bot keinen bemerkenswerten Befund. Von der Erythrocytenzahl und dem Hämoglobingehalt wird weiter unten die Rede sein.

Die Temperatur schwankte in den ersten Tagen der Krankenhausbeobachtung zwischen 37° und 37,8° (Rektale Messung). Sie betrug zur

Zeit der gasanalytischen Untersuchung 37,1°. (In den folgenden Tagen leichter Infekt.)

Der beschriebene Herzbefund spricht mit Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Kammerseptumdefektes, wobei die Frage offen



Abb. 3. Herzfernaufnahme (2 m). 2. schräger Durchmesser. 25. I. 1928.

gelassen werden muß, ob gleichzeitig noch eine Pulmonalstenose vorliegt oder nicht. *Für* eine solche kann die Seltenheit des isolierten Ventrikelseptumdefektes (Rogersche Krankheit) geltend gemacht werden, *gegen* die Annahme wäre das Vorhandensein des 2. Pulmonaltones anzuführen.

Die klinische Diagnose des Ventrikelseptumdefektes erfährt nun durch zwei Feststellungen eine weitere Stütze. Das Elektrokardiogramm

auf das ausführlicher erst weiter unten einzugehen ist, spricht für das Vorliegen eines linksseitigen Herzblockes. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß das Hissche Bündel im Kammerseptum verläuft und seinem unteren Teile entwicklungsgeschichtlich zugehört, darf dieser Befund als Stütze für die Annahme eines Septumdefektes herangezogen werden. Schließlich sei ein Ergebnis der Gasanalyse nach dem Vorgange von *Plesch* zunächst nur qualitativ zur Sicherung der Diagnose herangezogen. Die Analyse des arteriellen Blutes ergab, daß dieses hinsichtlich seines Sauerstoffgehaltes mit einer prozentualen Sättigung von 66% der O_2-Kapazität ausgesprochen venösen Charakter hatte. Da, wie gesagt, Lungenbefund und Atmung keinen Anhaltspunkt für die Annahme einer ungenügenden O_2-Sättigung des die Lunge durchströmenden Blutes boten — darauf wird später noch zurückzukommen sein —, war das Ergebnis beweisend für die Zumischung venösen Blutes zum arteriellen, also das Bestehen einer pathologischen Kommunikation zwischen kleinem und großem Kreislauf. Von diesen Kommunikationen war aber auf Grund der klinischen Feststellungen der Ventrikelseptumdefekt am wahrscheinlichsten, wenn auch z. B. das Vorliegen einer reitenden Aorta nicht mit aller Sicherheit auszuschließen ist.

Die klinisch wichtige Frage nach der Art der Kommunikation zwischen rechtem und linkem Ventrikel — mit Gewißheit am Lebenden nicht lösbar — ist übrigens für das im Folgenden behandelte Problem von untergeordneter Bedeutung, insoweit die *Existenz* der Kommunikation durch die Gasanalyse erwiesen ist.

Blutgasanalytische Untersuchungen.

Wenn Blut aus dem rechten Herzen ins linke übertritt, ohne die Lunge zu passieren, so ist es wesentlich, zu wissen, wie groß der Anteil dieses Blutes an der Gesamtblutmenge sei. Wie eingangs dargestellt, hat *Plesch* bei einem Falle von Ductus Botalli die entsprechende Frage auf indirekte Weise zu beantworten gesucht. Dann haben *Lundsgaard* und *van Slyke*[9] den Weg zu einer unmittelbaren quantitativen Lösung des Problems gezeigt. *Weiss* und *Löwbeer* (l. c.) hatten, von gleichen Voraussetzungen ausgehend, bereits vorher einen einschlägigen Fall analysiert. Der Gedankengang von *Lundsgaard* und *van Slyke* ist folgender:

Bezeichnet man den Gehalt des arteriellen Blutes an reduziertem Hämoglobin mit A, das prozentuale Sättigungsdefizit des die Lunge verlassenden Blutes mit 1, die Gesamtsauerstoffkapazität mit T, so ist bei normalem Kreislauf

$$A = l\,T,$$

denn das die Lunge verlassende Blut ist mit dem arteriellen Blut des großen Kreislaufs identisch. Anders unter pathologischen Bedingungen,

wenn venöses Blut (in der prozentualen Menge α) mit dem Gehalt an reduziertem Hämoglobin V dem Arterienblut zugemischt wird. Der Gehalt des arteriellen Blutes an reduziertem Hämoglobin setzt sich dann aus zwei Anteilen zusammen, einem venösen von der Größe: $\alpha \times V$ und einem arteriellen von der Größe $(1 - \alpha)\, l T$. Es gilt dann die Gleichung

$$A = \alpha V + (1 - \alpha)\, l T . \tag{2}$$

Aufgelöst nach α ergibt sich

$$\alpha = \frac{A - l T}{V - l T} , \tag{3}$$

worin α den prozentualen Anteil des den falschen Weg fließenden Blutes bedeutet.

Die Größen A, V und T sind einer experimentellen Bestimmung zugänglich, während l, das prozentuale O_2-Sättigungsdefizit des die Lunge verlassenden Blutes unter pathologischen Bedingungen — normalerweise ist dieses Blut ja mit dem arteriellen Blut des großen Kreislaufs identisch — als bekannt vorausgesetzt werden muß.

Die Voraussetzungen für die Anwendung des skizzierten Gedankenganges dürfen nur selten erwartet werden. Denn sobald irgendwelche Beeinträchtigung von Lunge und Atmung vorhanden ist, wie wir sie bei Herzkranken so oft antreffen: Stauung, Emphysem, Dyspnöe, entfällt jeder Anhaltspunkt für die Schätzung von l, das normalerweise annähernd konstant ist. Unter diesen Umständen ist die O_2-Sättigung des Blutes in den Lungen oft ungenügend, ohne daß beim Menschen eine Methode zur Bestimmung des Sättigungsdefizits gangbar wäre.

Die Ergebnisse der Gasanalyse des arteriellen und venösen Blutes, aus denen die Größen A, V und T hervorgehen, sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Technik: Das Blut wurde durch Punktion der Arteria radialis nach der von *Hürter*[10] angegebenen Technik bzw. der ungestauten Vena cubitalis entnommen, mit paraffinierter Spritze unter Luftabschluß bei Vermeidung eines Vakuums angesaugt und in ein Proberöhrchen ausgespritzt, das eine etwa 1 cm hohe Schicht flüssigen Paraffins enthielt.

Die Bestimmung des O_2- und CO_2-Gehaltes erfolgte in der gleichen Blutprobe (1 ccm) in dem manometrischen Apparat von *van Slyke* (2. Ausführung) nach der vom Autor angegebenen Technik (*van Slyke* und *Neill*[11], *Harington* und *van Slyke*[12]). Reduktion der Gasvolumina auf 0° und 760 mm Hg.

Die CO_2 wurde durch Absorption mit Lauge unmittelbar gemessen, der O_2 durch Subtraktion des N_2 von dem restierenden Gasvolum rechnerisch ermittelt. Durch Abzug des physikalisch gelösten O_2 nach den Angaben von *Harington* und *van Slyke* wurde jeweils der gebundene

O_2 ermittelt. Die Verwendung dieser Normalwerte von gelöstem O_2 bedingt einen unbedeutenden Fehler. Bei Errechnung der O_2-Kapazität im O_2-gesättigten Blute ist der für den gelösten O_2 abgezogene Betrag etwas zu hoch, weil bei hohem Hämoglobingehalt der Löslichkeitskoeffizient für O_2 geringer sein dürfte als für ein Normalblut. Für CO_2 ist jedenfalls das entsprechende Verhalten von *E. J. Warburg*[13] nachgewiesen. Nach diesem Autor ist der Löslichkeitskoeffizient der CO_2 für Plasma α (CO_2, 38°) $= 0{,}975 \times 0{,}555$, für Erythrocyten jedoch $= 0{,}810 \times 0{,}555$. Der Koeffizient für das Gesamtblut hängt also jeweils von dem Volumverhältnis $\frac{\text{Plasma}}{\text{Erythrocyten}}$ ab. Bei der Errechnung des Gehaltes an gebundenem O_2 im arteriellen und venösen Blut kommt als in gleicher Richtung wirksamer Fehler hinzu, daß die van Slykeschen Normalwerte für den gelösten O_2 sich auf einen normalen O_2-Druck in Arterie und Vene beziehen, daß in unserem Falle aber der O_2-Druck erniedrigt ist. Der Fehler beträgt indes im ungünstigsten Fall nicht mehr als 0,4 Vol.-%, ein Betrag, der gegenüber den großen Abweichungen von der Norm, wie wir sie finden, nicht ins Gewicht fällt.

Die O_2-Kapazität konnte nur im Venenblut ermittelt werden; es blieb unberücksichtigt, daß, entgegen früheren Annahmen, arterielles und venöses Blut, auch abgesehen von den Differenzen im Gasgehalt, gerade bei Kreislaufkranken nicht vollkommen identisch sind. (*Dautrebande, Davies* und *Meakins*[14], *Peters, Bulger, Eisenmann*[15].) Auch dieser Fehler fällt quantitativ für unsere Befunde nicht ins Gewicht.

Die Abmessung des Blutes erfolgte mittels van Slyke-Pipetten zwischen zwei Marken; der Analysenfehler betrug bei Normalblut 0,2 Vol.-%, dürfte indes in diesen Blutanalysen wegen der hohen Viscosität des hämoglobinreichen Blutes und dem dadurch bedingten schlechten Auslauf der Pipetten etwas höher zu veranschlagen sein.

Die Wasserstoffzahl des Blutes wurde kolorimetrisch nach *Drucker* und *Cullen*[16] bei 20° ermittelt und für 38° unter Berücksichtigung des Eiweißfehlers nach den Angaben der Autoren korrigiert. Aus Gesamt-CO_2 und Wasserstoffzahl wurde die gebundene und freie CO_2 nach der Henderson-Hasselbalch-Formel mit einem Wert für den negativen Logarithmus der scheinbaren Dissoziationskonstanten der CO_2 von $p_{k1} = 6{,}15$ berechnet (*van Slyke*[17]). Aus der gelösten CO_2 wurde unter Verwendung des Bohrschen Löslichkeitskoeffizienten der zugehörige CO_2-Druck ermittelt. Zwei unbeträchtliche Fehler wurden bei dieser Berechnungsweise in Kauf genommen. Einmal dürfte nach *Peters*[18] die Annahme eines konstanten p_{k1} für das Gesamtblut, wie sie auch von *van Slyke* gemacht wird, nicht ganz zutreffend sein. Vielmehr ist eine Abhängigkeit des p_{k1} vom Verhältnis $\frac{\text{Plasma}}{\text{Erythrocyten}}$ anzunehmen. Weiter-

hin gelten für die Verwendung der Bohrschen Löslichkeitskoeffizienten zur Errechnung des CO_2-Druckes aus der gelösten CO_2 die von *Warburg* gemachten Einschränkungen, wie sie weiter oben angeführt wurden.

Ergebnisse der O_2-Analyse.

Tabelle 1.

I. O_2-Analyse.

O_2-Kapazität			Arterienblut			Venenblut			Mittlere (capillare) Sättigung %	a %
Vol.-% O_2	g-% Hgb.	%Hgb. (Sahli)	O_2-Gehalt Vol.-%	Reduz. Hgb. Vol.-% O_2	Prozentuale Sättigung	O_2-Gehalt Vol.-%	Reduz. Hgb. Vol.-% O_2	Prozentuale Sättigung		
25,3	18,87	126	17,6	7,7	66	6,9	18,4	27,3	45,5	38
—	—	—	—	—	in % eines Normalblutes	—	—	in % eines Normalblutes	—	—
—	—	—	—	—	88	—	—	34,5	—	—

II. CO_2-Analyse.

Arterienblut					Venenblut				
Gesamt-CO_2 Vol.-%	p_H 38°	Gebund. CO_2 Vol.-%	Freie CO_2 Vol.-%	CO_2-Spannung mm-Hg	Gesamt-CO_2 Vol.-%	p_H 38°	Gebund. CO_2 Vol.-%	Freie CO_2 Vol.-%	CO_2-Spannung mm-Hg
37,0	7,44	35,2	1,8	26,5	48,7	7,40	46,1	2,6	37,8

Der Tabelle ist zu entnehmen, daß der Gesamthämoglobingehalt mit 25,3 Vol.-% O_2-Kapazität um etwa $^1/_4$ über den Normalwert von 20 Vol. % hinaus vermehrt ist. Die O_2-Sättigung des arteriellen Blutes entspricht mit 66% der Gesamtkapazität etwa dem Sättigungsgrad des normalen Venenblutes. Relativ noch niedriger liegt die O_2-Sättigung des venösen Blutes mit 27,3% der Kapazität, wenn wir die normale Sättigung des Venenblutes mit ihren großen örtlichen und zeitlichen Schwankungen zwischen 60 und 70% der Kapazität ansetzen. Die Differenz im O_2-Gehalt zwischen Arterie und Vene (Ausnutzung) hat den sehr hohen Wert von 10,7 Vol.-% O_2 gegenüber einer normalen Entnahme in den Capillaren von rund 5 Vol.-% (*Eppinger, v. Papp* und *Schwarz*[19]). Es muß diese erhöhte Entnahme auf einen stark verlangsamten Blutstrom bezogen werden, da die Gaswechseluntersuchung (Tab. 2) ergab, daß der Sauerstoffverbrauch der Kranken sich in der Ruhe in normalen Grenzen hielt.

Zur Errechnung des wahren Minutenvolums reichen die uns zur Verfügung stehenden Daten nicht aus.

Tabelle 2.

Datum	Gewicht kg	CO_2-Verbrauch			O_2-Verbrauch ccm in 10 Min.	Respirat. Quotient	Calorienwert	Grundumsatz Calorien	Benedicts Normalwert	Abweichung
		Zeit Min.	ccm unkorrig.	ccm pro Min. korrig.						
13. XII. 1927	50,7	8	2210	199,5	1485	0,744	4,73	1347	1386	— 2,7

Lundsgaard und *van Slyke* haben (l. c.) gezeigt, daß bei Kreislaufkranken, abgesehen von Einflüssen minderer Bedeutung, wie Capillarfüllung und Hautdicke, das Auftreten der Cyanose mit dem Überschreiten eine bestimmte Grenzkonzentration von *reduziertem Hämoglobin* in den Capillaren zusammenfällt. Die absolute Konzentration, nicht aber ihr Verhältnis zum Oxyhämoglobin ist maßgebend. Die vielumstrittene Frage nach dem Ursprung der Cyanose scheint damit einer befriedigenden Lösung zugeführt, so daß wir für unseren Fall auf eine weitergehende Diskussion verzichten dürfen.

Den Grenzwert für das Auftreten von Cyanose fanden die Autoren bei einer capillaren Konzentration von rund 6,5 Vol.-% O_2 reduzierten Hämoglobins, wobei die capillare Konzentration als arithmetisches Mittel zwischen arterieller und venöser Konzentration vorausgesetzt wird. Der entsprechende Wert unseres Falles berechnet sich nach Tab. 1 zu 13,0 Vol.-% O_2, also auf das Doppelte des Grenzwertes, worin die hochgradige Cyanose der Kranken ihren quantitativen Ausdruck findet.

Bevor wir nun auf die Diskussion des Wertes α eingehen, mögen noch weitere Befunde zur Sauerstoffanalyse in Beziehung gesetzt werden. Diese Befunde seien zunächst in Tab. 3 zusammengestellt.

Tabelle 3.

Erythrocyten im cmm	Erythrocytenvolum
7 600 000	68 Vol.-%

Technik: Das Erythrocytenvolum α wurde im Hämatokriten bestimmt. Zentrifugieren bei 2700 Umdrehungen bis zur Lackfarbe; dreifache Bestimmungen. Die Bestimmung wurde im Capillarblute ohne Rücksicht auf seinen CO_2-Gehalt vorgenommen. Es ist das beachtenswert, weil das Erythrocytenvolum mit steigendem CO_2-Gehalt des Blutes wächst (*v. Limbeck*[20]). Für den Hämoglobingehalt von 126% (korrigiert nach *Sahli*) ergibt sich ein Färbeindex von 0,83. Auffallend ist das hohe Erythrocytenvolum. *E. J. Warburg* (l. c.) gab das Verhältnis $\frac{O_2\text{-Kapazität}}{\text{Bl.-K.-Volum}}$ zu 0,48 an; *Peters* und seine Mitarbeiter[21] fanden dafür mit nicht unbeträchtlichen Streuungen den Wert 0,465 für ein $p_H = 7{,}3$ (das Erythrocytenvolum steigt, wie schon *Hamburger* zeigte, mit fallendem p_H). Unter Verwendung dieses letzteren Wertes würde sich aus

der O_2-Kapazität das Erythrocytenvolum zu 54,5 Vol.-% errechnen. Ein hohe CO_2-Spannung mit dem hieraus resultierenden niedrigen p_H kan zur Erklärung der Divergenz zwischen dem berechneten und tatsächlic gefundenen Wert nicht herangezogen werden (s. Tab. 1 u. 2). Es muß als fraglich bleiben, wie weit die Verhältniszahlen von *Warburg* und *Pete* auf pathologische Fälle mit hoher O_2-Kapazität anwendbar sind.

Aus den in Tab. 1 niedergelegten Daten für A, V und T berechn sich α unter Voraussetzung einer normalen Sauerstoffsättigung des di Lunge passierenden Blutes von 95%, d. h. für $l = 0{,}05$ zu 38%. M anderen Worten: 38% der Gesamtblutmenge fließen, ohne die Lunge z passieren, unmittelbar aus dem rechten ins linke Herz.

Kritik der methodischen Voraussetzungen.

Die Annahme einer normalen Arterialisierung des die Lungen durch strömenden Blutes gründet sich auf die früher hervorgehobene Tatsache daß die Lungen klinisch und röntgenologisch keinen pathologische Befund boten, und daß die Atmung von normaler Frequenz und, sowei klinisch beurteilbar, von normaler Tiefe war.

Lungenstauung war weder im Röntgenbild noch durch Auskultatio (Bronchitis) feststellbar. Zudem konnte schon *Hürter* (l. c.) die seithe wiederholt bestätigte Tatsache anmerken, daß die Bronchitis als solche insbesondere auch die Stauungsbronchitis (*Eppinger, v. Papp* un *Schwarz*, l. c.) oft genug keine Behinderung des Gasaustauschs in de Lunge darstellt. Braucht also eine Lungenstauung, selbst da, wo ihr Erscheinungen klinisch manifest sind, kein Hindernis für den pulmonale Gasaustausch zu bedeuten, so erscheint es berechtigt, den geringe Stauungsgraden, die der klinischen und röntgenologischen Diagnos entgehen mögen, eine dahingehende Bedeutung abzusprechen.

Für das Emphysem mit seiner hochgradig veränderten Atemmecha- nik dagegen ist die mangelhafte Arterialisierung des Blutes durch ein Reihe von Untersuchungen gasanalytisch nachgewiesen (*Meakins*[22], *Barach* und *Woodwell*[23], *Eppinger, v. Papp* und *Schwarz*[24]). Auch diese Lungenveränderung konnte ausgeschlossen werden. Der Röntgenbefund unseres Falles hebt demgegenüber die ausgiebige respiratorische Ver- schiebung des in normaler Höhe stehenden Zwerchfells hervor.

Von *Haldane*[25] sowie *Barach* und *Woodwell*[26] ist auf die schwer Störung der Arterialisierung des Blutes hingewiesen worden, wie sie bei hochgradiger Dyspnoe mit ihrer flachen Atmung statthat. Gerade in ihr werden wir die wesentliche Ursache für die vielfach gefundene (*Hürter* [l. c.] *Barach* und *Woodwell* [l. c.], *Harrop*[30]) mangelhafte Arterialisation des Blutes in der Lunge bei Kreislaufkranken sehen müssen, bei denen Emphysem und andere Lungenkomplikationen keine ausreichende Erklärung bieten. Wir haben deshalb die normale Atemfrequenz unserer

Kranken ausdrücklich betont. Eine Pulmonalstenose als solche — wir mußten die Frage nach deren Vorliegen in unserem Fall offen lassen — bedingt keine mangelhafte Sättigung des Lungenblutes mit O_2, wie aus einem von *Plesch* (l. c.) analysierten Fall von unkomplizierter Pulmonalstenose hervorgeht. Er fand das arterielle Blut zu 98% mit O_2 gesättigt. Wir halten also die Voraussetzung einer normalen Sauerstoffsättigung des Blutes in den Lungen für so gut begründet, als sie es überhaupt ohne unmittelbaren Nachweis sein kann. Es ist einleuchtend, daß dieser nur durch Punktion einer Vena pulmonalis oder des linken Vorhofs zu führende Nachweis beim Menschen direkt nicht zu erbringen ist. Indirekt hätte die Richtigkeit unserer Voraussetzung durch die Feststellung erbracht werden können, daß Sauerstoffatmung die Ergebnisse der Blutgasanalyse unbeeinflußt läßt. Denn es würde so der venöse Charakter des arteriellen Blutes nicht oder jedenfalls unbedeutend beeinflußt werden, sofern er nicht auf ungenügender O_2-Sättigung in der Lunge, sondern auf Zumischung venösen Blutes zum arterialisierten Blute beruht. Der Versuch dieses Nachweises scheiterte an dem Widerstand der Kranken gegen die Wiederholung der Arterienpunktion.

Die Größen A und V, wie wir sie zur Bestimmung von α benutzt haben, beziehen sich auf das arterielle und venöse Mischblut des gesamten Kreislaufs. Es fragt sich nun, welcher Fehler damit begangen wurde, daß wir bei der Berechnung die entsprechenden Werte für das Blut der Arteria radialis bzw. Vena cubitalis hierfür einsetzten.

Unter normalen Kreislaufverhältnissen ist man wohl berechtigt, das arterielle Blut wenigstens annähernd hinsichtlich seines O_2-Gehaltes als eine homogene Mischung anzusehen, so daß der Entnahmeort für das Analysenergebnis gleichgültig ist. Die Frage darf aber immerhin gestellt werden, ob das unter den Bedingungen zutrifft, wie wir sie in unserem Fall vorfinden, und ob also, wenn wir ein normales Herzschlagvolumen von rund 60 ccm voraussetzen wollen, 23 ccm venöses Blut aus dem rechten Herzen mit 37 ccm arteriellem Blut während der Dauer einer Systole im linken Herzen bezüglich des O_2-Gehaltes zu einer homogenen Mischung vereint werden. Die hohe Diffusionsgeschwindigkeit des O_2 macht das allerdings wahrscheinlich. Die Frage hätte durch gleichzeitige Arterienpunktion am rechten und linken Arm geklärt werden können, wozu sich aber die Kranke nicht herbeiließ. Wir müssen uns also begnügen, auf diese Voraussetzung unserer Berechnung aufmerksam zu machen.

Anders liegen die Dinge beim Venenblut. Aus den Untersuchungen von *Barcroft*[27], *Morawitz* und *Röhmer*[28] u. a. wissen wir, daß die Sauerstoffsättigung des Venenblutes verschiedener Venen und der gleichen Vene bei verschiedener Entnahmezeit erheblichen Schwankungen unterworfen ist. Allerdings zeigt auch das Venenblut des Gesamtkreislaufs, wie wir es normalerweise im rechten Ventrikel vorfinden, nach den Befunden

von *Krogh* und *Lindhard*[29] Schwankungen seiner Sauerstoffsättigung u rund 30%. Wir würden also auch bei Verwendung venösen Mischblut mit einer zeitlichen Variabilität der Ergebnisse zu rechnen haben. Dari findet nur die Tatsache ihren Ausdruck, daß wir in Kreislaufanalysen w der vorliegenden gleichsam nur das Momentbild einer Bewegung erfasse Es kommt hinzu, daß wir das geforderte venöse Mischblut des Gesamtkrei laufs unter den vorhandenen Bedingungen nur im rechten Vorhof vorau setzen dürfen. Wie weiter unten auszuführen sein wird, haben wir gute Grund, anzunehmen, daß neben dem gasanalytisch nachweisbaren Übe tritt von Blut aus dem rechten in den linken Ventrikel auch arterielles Bl in den rechten Ventrikel hinüberfließt. Auch in den Lungenarterien müss wir somit arteriovenöses Mischblut voraussetzen. Damit wird aber auch fü das venöse Blut der Weg ungangbar, den Sauerstoffgehalt nach *Plesch* Vorgang auf dem Wege von Atemgasanalysen zu ermitteln. Wir sin schlechterdings auf die Analyse des Blutes einer Körpervene angewiese

Um aber die Größe des dadurch begangenen Fehlers abschätzen z können, wurde α auch unter der Voraussetzung berechnet, daß di O_2-Sättigung 20% über bzw. 20% unter der tatsächlich gefundene liege. Aus der Form der verwandten Gleichung (3) geht hervor, daß de Wert α unter diesen Umständen Veränderungen erfährt, die nu wenig kleiner als 20% seines absoluten Wertes sind. Bei solchem Vo gehen wurde also für die venöse Sauerstoffsättigung ein Fehler von 40% angenommen, was mehr als einem Drittel der Sauerstoffkapazität eine Normalblutes entspricht. Unter diesen Voraussetzungen berechnet sich α zu 47% bzw. 31%. Da der O_2-Gehalt des Armvenenblutes normalerweis geringer als der des venösen Mischblutes ist, dürfte der tatsächliche Be trag von α eher oberhalb des gefundenen Wertes von 38% liegen.

Wir gehen also mit der Annahme nicht fehl, *daß rund $^4/_{10}$ des Ge samtblutes ohne Lungenpassage vom rechten in den linken Ventrikel fließe* Man wird sich mit der methodisch bedingten Fehlerbreite abfinde dürfen unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die gefundene Größ auch unter scheinbar gleichen Bedingungen — von einer Arbeitsleistun ganz abgesehen — einer gewissen Variation unterliegen wird.

Ergebnisse der CO_2-Analyse.

Die Kohlensäureanalyse des Blutes zeigt eine in der Arterie leich nach dem Alkalischen hin verschobene Blutreaktion von $p_H = 7{,}44$ während wir in der Vene den hochnormalen Wert $p_H = 7{,}40$ finden — die Normalwerte liegen bei der verwandten Methode zwischen $p_H = 7{,}3$ und 7,42. Es beträgt die arterielle CO_2-Spannung nur 26,5 mm Hg (stat etwa 40 mm Hg), in der Vene 37,8 mm Hg (statt etwa 45—50 mm Hg)

Arterielle und venöse Wasserstoffzahl zeigen eine höhere Differenz als i der Norm (*Parsons*[31]), weil die normale Beziehung zwischen O_2-Abgabe un

CO_2-Aufnahme wenigstens für den Zeitpunkt der Entnahme fehlt (abnormer respiratorischer Quotient der Blutgasanalyse : $RQ = 1{,}08$). Die komplizierte Wechselwirkung zwischen den verschiedenen starken Säuren Oxyhämoglobin, Hämoglobin und CO_2 auf den Mechanismus der inneren Atmung ist so gestört.

Weiter liegen bei dem vorhandenen O_2-Mangel die Bedingungen für eine vermehrte Bildung organischer Säuren im Gewebe vor, ganz analog den Befunden von *Winterstein* und *Gollwitzer-Meier* (zitiert nach *Winterstein*[32]). Die Autoren sahen im Hochgebirge die sonst mit der arteriellen C_H identische Blutreaktion des venösen Blutes zufolge Erniedrigung der CO_2-Bindungskurve gegenüber dem Arterienblut nach der sauren Seite verschoben. Hierdurch dürften die Differenzen in der Zusammensetzung des arteriellen und venösen Blutes, wie wir sie weiter oben bei der Kritik unserer Methode besprachen, zum Teil ihre Erklärung finden. Die Möglichkeit einer solchen Differenz zwischen arteriellem und venösem Blut konnten wir bei Konstruktion der CO_2-Bindungskurve auf Grund unserer Daten nicht berücksichtigen.

Peters[33] hat gezeigt, daß im Gegensatz zu der komplizierten Gestalt der üblichen CO_2-Bindungskurve der Logarithmus des CO_2-Gehaltes eine lineare Funktion des Logarithmus der CO_2-Spannung ist. Werden also die erhaltenen Werte auf logarithmischem Millimeterpapier aufgetragen, so ergibt sich eine Gerade; die CO_2-Bindungskurve ist somit in dieser Form durch 2 Punkte eindeutig definiert. Es ist zu berücksichtigen, daß für die beiden uns zur Verfügung stehenden Punkte die O_2-Sättigung mit ihrem bekannten Einfluß auf die Lage der CO_2-Bindungskurve nicht die gleiche ist. Das venöse Blut enthält 10,7 Vol.-% weniger O_2 als das arterielle, was rund der Hälfte der O_2-Kapazität eines Normalblutes entspricht. Für ein Normalblut verläuft die CO_2-Bindungskurve bei totaler Reduktion um so viel höher als bei totaler Oxydation, daß die Differenz für 40 mm Hg CO_2-Spannung 6—7 Vol.-% CO_2 beträgt. Für die beiden uns vorliegenden Wertpaare der CO_2-Bindungskurve beträgt der Unterschied im Oxydationsgrad nur die Hälfte der normalen O_2-Kapazität, so daß der CO_2-Gehalt des venösen Blutes bei arteriellem O_2-Gehalt und 40 mm Hg CO_2 3,5 Vol.-% niedriger anzusetzen ist, als es der venösen O_2-Sättigung entspricht. (Unter Verwendung der von *Peters*, *Barr* und *Rule*[34] angegebenen Formel berechnet sich die Differenz auf 3,6 Vol.-%.) Die so erhaltene korrigierte CO_2-Bindungskurve II entspricht der ausgezogenen Geraden in Abb. 4, während die gestrichelte Gerade I die unkorrigierte CO_2-Bindungskurve unter Verwendung der aus Tab. 1 entnommenen Werte darstellt. Die CO_2-Bindungskurve gestattet den sicheren Schluß, daß die CO_2-Kapazität mit einem Wert von 46,5 Vol.-% bei 40 mm CO_2-Spannung innerhalb des Normalbezirks der Weltliteratur (*H. Straub*[35], *Peters*, *Barr* und *Rule*[34])

liegt. Die Kurve ist stark gepuffert, wie das bei dem hohen Hämoglobingehalt zu erwarten war.

Die CO_2-Bindungskurve des arteriellen Blutes mit seiner O_2-Sättigung von 66% scheint uns hier wesentlich, weil in unserem Falle im Gegensatz zum Normalen das voll oxydierte Blut nirgends außer in den Lungenvenen vorhanden ist. Die CO_2-Bindungskurve des voll oxydierten Blutes nach den Angaben von *Peters*, *Barr* und *Rule* berechnet, liegt 2,5 Vol.-% tiefer. Sie wird durch Kurve 3 der Abb. 4 wiedergegeben, und liegt gleichfalls im Normalbezirk.

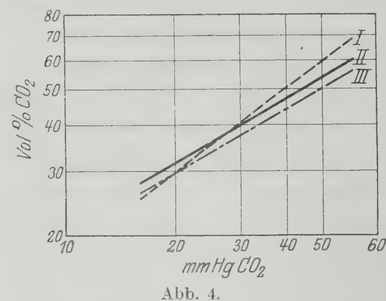


Abb. 4.
I. Unkorrigierte CO_2-Bindungskurve.
II. Korrigierte CO_2-Bindungskurve des arteriellen Blutes.
III. CO_2-Bindungskurve des O_2-gesättigten Blutes.

Wir finden also, wie bei manchen Herzkranken (*Harrop*, l. c.) und wie es gerade bei angeborenen Vitien mehrfach festgestellt wurde (*Fitzgerald* und *Haldane*[36], *French*, *Pembrey* und *Riffel*[37], *Campbell*, *Hunt* und *Poulton*[38], *H. Straub* [l. c.]) eine erniedrigte CO_2-Spannung — ohne klinisch hervortretende Atmungsstörung — bei normaler CO_2-Bindungskurve des Blutes.

Die CO_2-Analyse des Blutes ergibt keine Begründung für die vorhandene Überventilation; es liegt somit in unserem Falle eine zentrogene Ventilationssteigerung im Sinne *Wintersteins*[39] — der Ausdruck „Dyspnoe" ist nicht am Platze — infolge O_2-Mangels vor, der gleiche Zustand, wie er sich auch bei erniedrigtem O_2-Druck in größeren Höhen und im Experiment vorfindet. (*Boycott* und *Haldane*[40], *Winterstein*[41]).

Die vergleichende CO_2-Analyse von Arterien- und Venenblut sollte nun nach *Boothby* und *Abott* (l. c.) den Übertritt von Blut aus dem großen in den kleinen Kreislauf erweisen können. Eine abnorm geringe Differenz zwischen dem CO_2-Gehalt des arteriellen und venösen Blutes müßte auf diesen Vorgang hinweisen, auf Grund der gleichen Erwägungen, wie sie zur Auswertung die O_2-Analyse angestellt wurden. Wir finden im Gegenteil dazu eine große Differenz zwischen arteriellem und venösem CO_2-Gehalt — 11,6 Vol.-% — durch die verlangsamte Blutströmung erklärt — obwohl die Analyse des Elektrokardiogramms zeigen wird, daß wir in der Tat mit dem Übertritt von Blut auch von dem linken und dem rechten Ventrikel zu rechnen haben. Weiter oben haben wir jedoch bereits betont, daß die Analyse einer Depotsubstanz wie der CO_2 die von *Boothby* und *Abott* gezogenen Schlüsse nicht begründen kann, weshalb auch die Kohlensäureanalyse zur Bestimmung des Minutenvolums so gut wie nie herangezogen wurde. Die Faktoren, die auf die Änderung des Blut-CO_2-Gehaltes im großen Kreislauf Einfluß haben,

sind zu vielfältig, als daß die CO_2 zur Analyse des Kreislaufs dienen könnte.

Elektrokardiogramm.

Es soll nun erörtert werden, wie überhaupt der Zufluß von Blut aus dem rechten in den linken Ventrikel, also vom Orte scheinbar niedrigeren, zum Orte höheren Druckes denkbar ist, soweit wir von der Möglichkeit des Vorliegens einer reitenden Aorta absehen; es könnte darauf hingewiesen werden, daß gegenüber der Norm in erhöhtem Maße die Bedingungen zur Wirbelbildung im Herzen gegeben sind und daß dann von einem einheitlichen Druck sinnvoll nicht gesprochen werden kann, da jedem Punkte des Wirbels ein anderer Druck zukommt. Es muß dahingestellt bleiben, wie weit in analogen Fällen auf diese Erklärung zurückzugreifen sein wird. Zu der eigenen Beobachtung erlaubt das Elektrokardiogramm (Abb. 5 und 6) eine einfache überzeugende Erklärung der Strömungsverhältnisse. Von einer Diskussion des Elektrokardiogramms soll jedoch abgesehen werden, soweit sie nicht unmittelbar unserer hämodynamischen Fragestellung dient. Fruchtbringend scheint uns eine weitergehende Erörterung nicht zu sein, solange der anatomische Befund des Herzens aussteht*.

Seiner allgemeinen Form nach zeigt das Elektrokardiogramm das Bild von Extrasystolen des rechten Ventrikels, jedoch mit Voraufgang iner typischen Vorhofszacke.

Der Q-R-S-Komplex ist stark verlängert, der ansteigende Ast der S-Zacke lang gestreckt. Die Kurven in Abb. 5 und 6 sind ihrer Grundgestalt nach identisch. In Abb. 6 erweist sich jedoch das Intervall P-Q, n sich zeitgleich dem Intervall in Abb. 5 und an der oberen Grenze der Norm gelegen, angesichts der hohen Pulsfrequenz wie in anderen Bebachtungen kongenitaler Vitien als sicher pathologisch verlängert; ie R-Zacke ist in Abb. 6 aufgesplittert, ein Zeichen weiterer Verschlecherung der intraventrikulären Reizleitung gegenüber dem Zustand, wie r in Abb. 5 zum Ausdruck kommt. Von Bedeutung ist für uns hier nur, aß in den geschilderten Eigentümlichkeiten beide Elektrokardiogramme ie wesentlichen Kriterien des linksseitigen Schenkelblocks bieten. bleitung 1 der Abb. 5 ist in ihrer Konfiguration fast identisch mit der on *Eppinger* und *Rothberger*[42] nach Durchschneidung des linken Schenels beim Hunde erzielten Kurve. Die schwere Störung des Reizablaufs, ie sie im Bild des Q-R-S-Komplexes Ausdruck findet, spricht gegen die nnahme, daß es sich nur um ein „Überwiegen" des rechten Herzens andele. Unter diesen Umständen muß eine zeitliche Dissoziation der

* Unsere Deutung des Elektrokardiogramms haben wir Herrn Prof. *A. Weber*, ad Nauheim, zur Nachprüfung unterbreitet, dem wir für seinen wertvollen Rat ch an dieser Stelle danken wollen. Seine brieflichen Ausführungen liegen der genden Diskussion zugrunde.

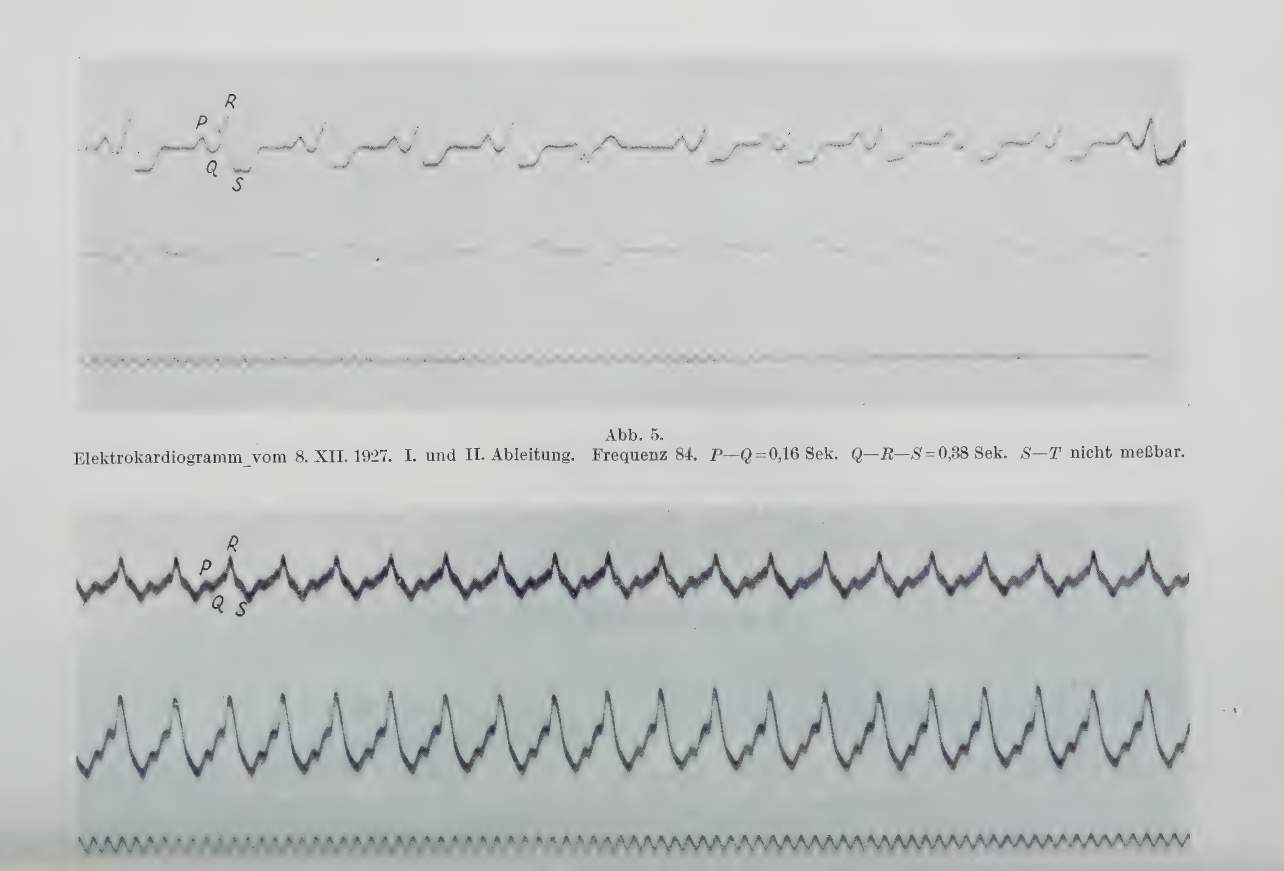


Abb. 5.
Elektrokardiogramm vom 8. XII. 1927. I. und II. Ableitung. Frequenz 84. P—Q = 0,16 Sek. Q—R—S = 0,38 Sek. S—T nicht meßbar.

Ventrikelsystole als sicher gelten, wie sie auch von *Eppinger* und *Rothberger* (l. c.) in Situ bei eröffnetem Thorax beobachtet wurde, derart, daß die Kontraktion des rechten Ventrikels der des linken ganz oder teilweise vorausgeht. (Zur Berechnung dieser zeitlichen Differenz scheinen uns im E. K. G. ausreichende Grundlagen nicht gegeben.) Der Druck im rechten Ventrikel muß also zu Beginn der Systole früher ansteigen als links, wodurch der gasanalytisch nachgewiesene Übergang einer großen Blutmenge aus dem rechten ins linke Herz verständlich wird. Das Vorliegen einer Pulmonalstenose — wir ließen diese Frage offen — könnte wie eine Hypertrophie des rechten Ventrikels gleichfalls Bedingungen schaffen, die den Übertritt von Blut ins linke Herz begünstigen.

Andererseits aber — darauf wurde bei Erörterung der Ergebnisse der CO_2-Analyse bereits hingewiesen — müssen wir unter diesen Umständen die Möglichkeit ins Auge fassen, daß auf der Höhe und gegen Ende der Systole — wenn der rechte Ventrikel bereits in die Diastole eingetreten ist — bei Überwiegen des Druckes im linken Ventrikel das Blut aus dem linken ins rechte Herz fließt. Wir haben also mit dem Vorhandensein von Mischblut des großen und kleinen Kreislaufs sowohl im linken wie im rechten Herzen zu rechnen, eine Tatsache, deren Bedeutung für die gasanalytischen Befunde bereits oben gewürdigt wurde.

Die Bedeutung der Hämoglobinvermehrung.

Das weitere Ziel unserer Untersuchungen war die quantitative Erfassung der Bedeutung einer Hämoglobinvermehrung. Daß es sich allgemein dabei um eine Folge des Sauerstoffmangels und nicht einer Kohlensäureüberladung des Blutes handelt, geht aus der Tatsache hervor, daß nicht wenige cyanotische Herzkranke mit Hämoglobinvermehrung wie auch unser Fall eine herabgesetzte oder normale CO_2-Spannung des Blutes aufweisen. Auch die Hämoglobinvermehrung beim Aufenthalt in größeren Höhen weist darauf hin. Von jeher hat man der Erscheinung der Hämoglobinvermehrung eine kompensatorische Bedeutung zugeschrieben. Für uns aber erhob sich darüber hinaus die Frage nach einer *Messung* dieser kompensatorischen Funktion. Das Problem soll hier nur für den vorliegenden Fall erörtert werden, während seine allgemeine Lösung an anderem Orte[43] dargestellt wird.

Die Frage nach der quantitativen Bedeutung der Hämoglobinvermehrung wird unter zwei Gesichtspunkten behandelt werden können, wobei beide Betrachtungsweisen einander ergänzen. Einmal wird man das Augenmerk auf den Sauerstoff*gehalt* des Blutes beschränken können, weiterhin aber wird der für die Versorgung des Gewebes maßgebende Sauerstoff*druck* die gebührende Berücksichtigung verdienen. Beide Betrachtungen seien im folgenden voneinander unabhängig durchgeführt.

Zunächst für den Sauerstoffgehalt. Wir berechneten den unmittel-bar aus dem rechten ins linke Herz fließenden Anteil der Gesamtblut-menge aus der Menge des *reduzierten* Hämoglobins im arteriellen und venösen Blut des großen und im venösen Blut des kleinen Kreislaufs. Es ist aber einleuchtend, daß es für die Sauerstoffversorgung, wenn wir vom Sauerstoffdruck absehen, allein auf die Menge des vorhandenen *Oxy*hämoglobins, nicht aber des *reduzierten* Hämoglobins ankommt. In einem Normalblut von 20 Vol.-% Sauerstoffkapazität wäre bei glei-chem Oxyhämoglobingehalt der Betrag des reduzierten Hämoglobins kleiner, nämlich im Arterienblut $A_1 = 20 - 17,6 = 2,4$ Vol.-%, im Venenblut $V_1 = 20 - 6,9 = 13,1$ Vol.-%. Unter Einsetzung dieser Werte, d. h. für $A_1 = 2,4$, $V_1 = 3,1$, $T = 20$, $l = 0,05$ berechnet sich α zu 12%. Mit anderen Worten: *während in der Tat 38% des Gesamt-blutes den falschen Weg vom rechten ins linke Herz nehmen, verhält sich das Blut infolge der Hämoglobinvermehrung hinsichtlich seines Sauer-stoffgehaltes so, als ob nur 12% der Gesamtmenge diesen Weg gingen.* Hinsichtlich des Sauerstoffgehaltes des Blutes — auf diese Einschrän-kung sei hingewiesen — wären also mehr als zwei Drittel der Kreislauf-störung in ihrer Wirkung durch die Hämoglobinvermehrung kompensiert.

Diese Betrachtungsweise bedarf jedoch der Ergänzung. Maßgebend für die Sauerstoffversorgung der Gewebe ist der Partialdruck, unter denen ihnen der Sauerstoff angeboten wird. Auch hier äußert sich die kom-pensatorische Funktion einer Hämoglobinvermehrung. Denn bei gleicher Entnahme in den Capillaren und gleicher arterieller Anfangssättigung ist der O_2-Druckabfall von Arterie zu Vene um so geringer, je größer die Sauerstoffkapazität des Blutes ist.

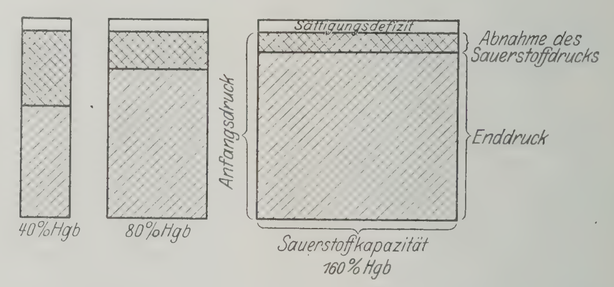


Abb. 7. Schema der Beziehung zwischen Hämoglobingehalt des Blutes und Sauerstoffdruck.

Schematisch wird das aus Abb. 7 deutlich. Es kann die O_2-Kapazität des Blutes als ein Rechteck von stets gleicher Höhe angesehen werden, so daß die Grundlinie das Maß der O_2-Kapazität darstellt. Die Höhe des O_2-Druckes wird durch die Höhe eines schraffierten Rechtecks wieder-gegeben, welche die Sauerstoffsättigung des Blutes symbolisiert. Das

darüberliegende unschraffierte Rechteck gibt so das Sättigungsdefizit wieder. Wird nun eine bestimmte Sauerstoffmenge entnommen (dargestellt durch das in den drei Figuren inhaltsgleiche doppelt schraffierte Rechteck), so zeigt das Schema unmittelbar, daß der Endsauerstoffdruck (durch die Höhe des verbleibenden Rechtecks versinnbildlicht) um so größer ist, je höher der Hämoglobingehalt, die Sauerstoffkapazität liegt. In der Tat ist die Beziehung zwischen Sauerstoffgehalt und Sauerstoffdruck ja nicht linear, wie im Schema der Einfachheit halber angenommen, sondern wird durch den komplizierten Verlauf der Sauerstoffdissoziationskurve wiedergegeben. Diese quantitative Beziehung kann gleichfalls in unserem Schema graphisch interpretiert werden, wenn an die Stelle des Rechtecks eine Figur tritt, die einseitig durch eine Sauerstoffdissoziationskurve des Blutes begrenzt wird. Abb. 8 bringt das zur Darstellung.

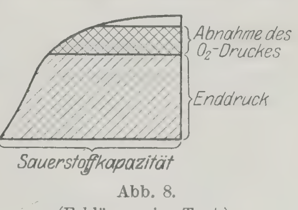


Abb. 8.
(Erklärung im Text.)

Um den Einfluß der Hämoglobinvermehrung auf den capillaren Sauerstoffdruckabfall rechnerisch zu ermitteln, wurde zunächst der Sauerstoffdruck für die ermittelte arterielle und venöse Sauerstoffsättigung berechnet; der Berechnung wurde die von *Haldane* (l. c.) angegebene Formel

$$p = \frac{7{,}6 \times 1{,}6 \times S\ (9 - 8S)}{(1 - S) \times (1 + 2S)}$$

zugrunde gelegt, worin p den O_2-Druck in mmHg, S die prozentuale Sättigung bedeutet. Ferner wurde der gleiche Wert berechnet für einen normalen Hämoglobingehalt, entsprechend 20 Vol.-% O_2-Kapazität, bei gleicher arterieller Anfangssättigung von 66% und gleicher Sauerstoffentnahme von 10,7 Vol.-%. Zur Vereinfachung wurde ein konstanter CO_2-Druck vorausgesetzt. Es wurde also der Einfluß des CO_2-Druckanstiegs in der Vene (Tab. 1) auf die Sauerstoffdissoziation vernachlässigt, ebenso die von *Barcroft*[44] ermittelte Tatsache, daß die Sauerstoffdissoziationskurve des Oxyhämoglobins individuelle Schwankungen zeigt. Da die vereinfachenden Voraussetzungen beiden Berechnungen zugrunde liegen, erfährt deren Vergleichswert hierdurch keine Beeinträchtigung, absolut genommen sind die Zahlen jedoch nicht verwertbar. Die Ergebnisse sind in Tab. 4 zusammengestellt.

Tabelle 4.

	O_2-Kapazität Vol.-% O_2	Arterielle O_2-Sättigung in % der Kapazität	Arterieller O_2-Druck mm Hg	Capillare O_2-Entnahme Vol.-% O_2	Venöse O_2-Sättigung in % der Kapazität	Venöser O_2-Druck mm Hg	Druckabfall von Arterie zu Vene mm Hg	Mittlerer (Capillare) O_2-Druck mm Hg
I.	25,3	66	37,6	10,7	27,3	20,2	17,4	27,9
I.	20,0	66	37,6	10,7	12,5	11,2	26,4	24,4

Es geht aus den Daten hervor, daß bei gleicher Anfangssättigung von 66% und bei gleicher O_2-Entnahme in den Capillaren der venöse O_2-Druck bei normalem Hämoglobingehalt bis auf 11,2 mm Hg sinken würde, entsprechend einer O_2-Sättigung von nur 12,5%. Als Folge der Hämoglobinvermehrung hält sich der tatsächliche venöse O_2-Druck um 9 mm Hg höher. Um die Hälfte dieses Wertes, um 4,5 mm Hg würde der für die O_2-Versorgung des Gewebes maßgebende capillare O_2-Druck höher gehalten, wenn wir ihn als Mittel zwischen arteriellem und venösem O_2-Druck betrachten.

Mit diesen Feststellungen sind unsere quantitativen Betrachtungen über die Funktion der Hämoglobinvermehrung für den Einzelfall erschöpft. Es bleibt aber zu bedenken, daß wir nur die relative Hämoglobinvermehrung in der Bluteinheit in Rücksicht ziehen konnten; die Gewinnung des zur Bestimmung der Gesamtblutmenge notwendigen Blutes mit colorimetrischer Methode erlaubten die dürftigen Venen der Kranken nicht. Es kann aber in solchen Fällen neben der prozentualen Hämoglobinvermehrung auch eine Vermehrung der Gesamtblutmenge vorhanden sein, wie unter anderem eine Beobachtung von *Weber*, *Dorner* [und *Haldane*][45] zeigt. In diesem Falle würde die O_2-Versorgung des Gewebes — jedenfalles hinsichtlich des O_2-Gehaltes — als Folge der Hämoglobinvermehrung noch weitgehender kompensiert sein als es uns die verfügbaren Daten zu messen erlauben.

Die absoluten Werte des Sauerstoffdruckes im Vergleich zur Norm sind so außerordentlich niedrig, daß auch hier die Vernachlässigung des CO_2-Druckes in seiner Bedeutung für die O_2-Spannung wenig ins Gewicht fällt. Wir haben unter normalen Umständen mit einem arteriellen O_2-Druck von etwa 110 mm Hg, einem venösen von etwa 40 bis 50 mm Hg zu rechnen. Einem normalen capillaren O_2-Druck (als Mittel berechnet) von 75—80 mm Hg steht in unserem Falle — ohne Berücksichtigung des Einflußes der CO_2-Spannung — ein Druck von rund einem Drittel des Normalwertes gegenüber. Die ganze Bedeutung dieser Tatsache scheint uns erst deutlich zu werden, wenn sie zum Gewebssauerstoffdruck in Beziehung gesetzt wird.

Die Sauerstoffspannung des Gewebes wurde bis in die neueste Zeit hinein für unmeßbar klein gehalten (*A. Loewy*[46]). *Campbells*[47] grundlegende Untersuchungen zeigten demgegenüber, daß beim Kaninchen eine O_2-Spannung von 10—45 mm Hg besteht, wenn wir hier in summarischer Betrachtung von örtlichen Verschiedenheiten innerhalb des Organismus absehen. Sind diese Ergebnisse auf den Menschen übertragbar, so würde die capillare O_2-Spannung unseres Falles in der Größenordnung der normalen O_2-Gewebsspannung liegen. Das Absinken des normalen Sauerstoffpotentials zwischen Blut und Gewebe gibt den quantitativen Ausdruck für die Schwere der Kreislaufstörung.

Die Gewebssauerstoffspannung des Menschen war bisher nicht meßbar. *Campbells* Methode der Anlegung und fortlaufenden Untersuchung eines Gasdepots unter der Haut oder in einer Körperhöhle (Peritoneum) kann hierfür wohl kaum allgemein Verwendung finden. Über die Messung dieser Größe beim Menschen mit einer neuen Methode, soll an anderer Stelle berichtet werden[48].

Zusammenfassung.

Bei einem kongenitalen Herzfehler mit pathologischer Kommunikation zwischen großem und kleinem Kreislauf (Septumdefekt) wird gasanalytisch die Menge des vom kleinen in den großen Kreislauf übertretenden Blutes zu $^4/_{10}$ der Gesamtblutmenge bestimmt.

Die Bedingungen für den Übertritt von Blut aus dem rechten ins linke Herz werden aus der Analyse des Elektrokardiogramms abgeleitet.

Die kompensatorische Funktion der Hämoglobinvermehrung wird hinsichtlich des O_2-Gehaltes und der O_2-Spannung des Blutes quantitativ erörtert.

Untersuchungen über die kompensatorische Funktion der Hämoglobinvermehrung in ihrer allgemeinen Bedeutung bei Kreislauf- und Atmungsstörungen und über die Messung der Gewebs-O_2-Spannung beim Menschen werden angekündigt.

Literatur.

[1] *Plesch*, Berl. klin. Wochenschr. 1909, S. 320. — [2] *Kraus, F.*, Ebenda 1910, S. 230. — [3] *Plesch*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **6**, 380. 1909. — [4] *Boothby* und *Abott*, Internat. Assoc. of medic. Museums, Bull. **5**, 122. 1916. — [5] *Hess* und *Pearce*, Americ. journ. of dis. childr. **13**, 1. 1917. — [6] *Petersen, Christoffersen* und *Lindhard*, Acta med. scandinav. **54**, 395. 1921. — [7] *Krogh* und *Lindhard*, Skandinav. Arch. f. Physiol. **27**, 100. 1912. — [8] *Raab, Weiss, Löwbeer* und *Rihl*, Wien. Arch. f. inn. Med. **7**, 367. 1924. — [9] *Lundgaard* und *van Slyke*, Cyanosis. Baltimore 1923. — [10] *Hürter*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **108**, 1. 1912. — [11] *van Slyke* und *Neill*, Journ. of biol. chem. **61**, 523. 1924. — [12] *Harington* und *van Slyke*, Ebenda **61**, 575. 1924. — [13] *Warburg, E. J.*, Biochem. journ. **16**, 153. 1922. — [14] *Dautrebande, Davies* und *Meakins*, Heart **10**, 133. 1923. — [15] *Peters, Bulger* und *Eisenmann*, Journ. of biol. chem. **67**, 165. 1926. — [16] *Drucker* und *Cullen*, Journ. of biol. chem. **64**, 221. 1925. — [17] *van Slyke*, Journ. of biol. chem. **42**, 495. 1922. — [18] *Peters*, Journ. of biol. chem. **56**, 745. 1923. — [19] *Eppinger, v. Papp* und *Schwarz*, Über das Asthma cardiale. Berlin 1924. — [20] *v. Limbeck*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **35**, 309. 1895. — [21] *Peters, Bulger* und *Eisenmann*, Journ. of biol. chem. **55**, 687. 1923 — [22] *Meakins*, Journ. of pathol. a. bacteriol. **24**, 79. 1921. — [23] *Barach* und *Woodwell*, Arch. of internal med. **28**, 367. 1921. — [24] *Eppinger, v. Papp* und *Schwarz*, l. c. — [25] *Haldane*, Respiration. New Haven 1922. — [26] *Barach* und *Woodwell*, Arch. of internal med. **28**, 421. 1921. — [27] *Barcroft*, Ergebn. d. Physiol. **7**, 699. 1908. —

[28] *Morawitz* und *Röhmer*, Dtsch. Arch. inn. Med. **94**, 529. 1908. — [29] *Krogh* und *Lindhard*, Ebenda. — [30] *Harrop*, Journ. of exp. med. **30**, 241. 1919. — [31] *Parsons*, Journ. of physiol. **51**, 440. 1917 — [32] *Winterstein*, Klin. Wochenschr. **7**, 241. 1928. — [33] *Peters*, Journ. of biol. chem. **56**, 746. 1923. — [34] *Peters*, *Barr* und *Rule*, Journ. of biol. chem. **45**, 537. 1921. — [35] *Straub*, *H.*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **25**. 1924. — [36] *Fitzgerald* und *Haldane*, Journ. of pathol. a. bacteriol. **15**, 328. 1910. — [37] *French*, *Pembrey* und *Riffel*, Journ. of physiol. **9**, 39. 1909. — [38] *Campbell*, *Hunt* und *Poulton*, Journ. of path. a. bacteriol. **26**, 234. 1923. — [39] *Winterstein*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **187**, 293. 1921. — [40] *Boycott* und *Haldane*, Journ. of physiol. **37**, 355. 1908. — [41] *Winterstein*, Biochem. Zeitschr. **70**, 45. 1915. — [42] *Eppinger* und *Rothberger*, Zeitschr. f. klin. Med. **70**, 7. 1910. — [43] *Mainzer*, Pflügers Arch. im Druck. — [44] *Barcroft*, The respiratory function of the blood. Cambridge 1914. — [45] *Weber* und *Dorner*, Lancet 1911. — [46] *Loewy*, *A.*, in Oppenheimers Handbuch der Biochemie. 2. Aufl. Bd. VI, Jena 1926. — [47] *Campbell*, Journ. of physiol. **57**, 273. 1923; **59**, 1. 1924; **60**, 20. 1925; **60**, 380. 1925; **61**, 248. 1926; **63**, 325. 1927. — [48] *Mainzer*, Klin. Wochenschr. Vorl. Mitteilung. Im Druck.

(Aus der Inneren Abteilung der städtischen Krankenanstalten Barmen. —
Oberarzt: Dr. *Ed. Koll.*)

Zur Theorie der chronisch-septischen Infektionen.

Von
Dr. W. Hollmann,
Assistenzarzt.

(*Eingegangen am 28. Februar 1928.*)

In den Jahren nach dem Kriege ist (in erster Linie durch Veröffentlichungen amerikanischer Autoren) die Frage nach der Immunbiologie der „unspezifischen" Krankheitserreger aufgerollt worden, eine Frage, mit deren Aufrollung das Problem der Sepsis von neuem in Fluß geraten ist. Hatten *Lenhartz, Wassermann, Kolle, Lexer, Jochmann* u. a. das Wesentliche der Sepsis in der Keimvermehrung in der strömenden Blutbahn gesehen, so erblickte *Schottmüller* in der dauernden oder in Unterbrechungen stattfindenden Einschwemmung von Keimen in die Blutbahn von einem besonders gearteten Herd, dem Sepsisherd, ihr Hauptkriterium. Während nach diesen Autoren jedoch Verlauf und Prognose der Sepsis im Einzelfalle fast nur von der Dauer der Keiminvasionen und der Lokalisation, Zahl und Virulenz der Keimart abhängig ist, sehen *Jungmann, Oeller, Dietrich, Siegmund* u. a. in der Reaktionsfähigkeit des Organismus gegen den generalisierten hämatogenen Infekt das die Ziel- und Streckenprognose der Sepsis in erster Linie bestimmende Moment. Je nach dem Reaktionsgrade des befallenen Individuums kommt es nach *Oeller* entweder nur zu einer Bakteriämie, bei der „infolge guter Körperreaktivität zur lokalen Zerstörung der in der Blutbahn anwesenden Keime und zur Entgiftung der lokalen Zerfallsprodukte ausgedehntere, deutlich nachweisbar werdende lokale Entzündungen noch nicht nötig sind" — zu einer Pyämie, bei der solche lokale Entzündungen nötig, „aber umgekehrt auch möglich sind" — oder zu einer Septicämie, bei der als Endstadium der Organismus „unfähig geworden ist zur lokalen Keimhaftung und damit zur lokalen Entzündung, und bei der auch die allgemeinen giftzerstörenden Zellreaktionen nicht mehr möglich sind".

Ein ganz besonderes Interesse hat eine derartige immunbiologische Auffassung naturgemäß im Hinblick auf die chronisch-septischen Er-

krankungen, die sich von den akuten hauptsächlich dadurch unterschei-
den, daß in allen Stadien sowohl am Sepsisherd wie an den evtl. vor-
handenen metastatischen Herden keine stärkere lokale Reaktion des
Organismus erfolgt. Es liegt hier also ein Zustand vor, der etwa die
Bakteriämie *Oellers* entspricht, nur daß die Existenz eines chronischen
Sepsisherdes die Zurechnung dieser Fälle zur Sepsis im *Schottmüller*-
schen Sinne rechtfertigt. In beiden Fällen erfolgt die Abwehr durch die
normalen Reaktionsorgane des Körpers, die sich bei der Bakteriämie
nur in einem vorübergehenden, bei der chronischen Sepsis in einem dau-
ernden Aktivitätszustande befinden. Wir werden zu zeigen versuchen,
daß die Ursache hierfür nicht, wie *Schottmüller* annimmt, in der geringen
Virulenz der Erreger, sondern primär gleichfalls in dem allergischen
Zustand des befallenen Organismus liegt, durch welchen dann sekundär
der Erreger im Sinne einer Anpassung an den Wirtsorganismus ver-
ändert wird, daß es sich also hierbei (um mit *Kuczynski* und *Jungmann*
zu sprechen) um eine „Sepsis hochresistenter Individuen" handelt.
Über das Wesen und den Mechanismus der diese Resistenz hervorrufen-
den Vorgänge herrscht zur Zeit noch weitgehende Unklarheit. Es liegt
aber schon eine Fülle von klinischen, tierexperimentellen, bakteriologischen
und histologischen Beobachtungen vor, deren Zusammenfassung eine theo-
retische Vorstellung von diesen Prozessen gestattet, die allerdings nur den
beschränkten Wert einer vorläufigen Arbeitshypothese haben kann.

Den Ausgangspunkt einer Betrachtung, die zu einer solchen Arbeits-
hypothese führen soll, bildet zweckmäßigerweise die Endocarditis lenta,
die den klassischen und am besten studierten Typ der chronisch-sep-
tischen Erkrankungen darstellt. In bezug auf diese Krankheit wird
schon seit langem die Frage erörtert, ob sie nach *Schottmüller* in ätio-
logischer Beziehung ein durch einen spezifischen Krankheitserreger,
den von *Lenhartz* entdeckten Streptococcus mitior seu viridans hervor-
gerufenes Krankheitsbild sui generis ist, oder nach *Kuczynski*, *Jungmann*,
Reye, *Hassenkamp*, *Loewenhardt*, *Siegmund* u. a. nur ein Symptomen-
komplex, welcher der chronischen Sepsis in dem oben geschilderten
Sinne einer Sepsis hochresistenter Individuen zuzurechnen ist. *Jung-
mann* wird zu diesem Schluß veranlaßt: 1. Durch die Tatsache, daß der
Viridanskeim nicht unbedingt pathognomisch für die Endocarditis
lenta ist: er kommt auch an Körperstellen von Gesunden vor, ohne eine
Allgemeinerkrankung hervorzurufen (z. B. im Rachen und in der Scheide),
und ist sogar z. B. von *Thalmann*, *Sawitz*, *Lorenz*, *Steinert* aus dem Blute
gezüchtet worden, ohne daß eine Endokarderkrankung in sectione fest-
gestellt wurde. 2. Durch die klinische Variabilität des Krankheitsbildes:
einmal treten stürmische Allgemeinerscheinungen auf, die ein andermal,
und zwar meistens, fehlen. 3. Kann das klassische Bild der E. l. auch
durch andere Erreger verursacht werden.

Ich halte es deswegen im Interesse einer systematischen Einteilung für richtiger, das Krankheitsbild statt E. l. Endocarditis chronica septica zu nennen (wie auch *Leschke*), mit dem Zusatz streptococcica, staphylococcica usw., möchte aber den jetzt eingebürgerten Namen E. l. aus historischen und praktischen Gründen nicht ganz abgeschafft, ihn aber im Gegensatz zu *Leschke* nur für die Fälle mit positivem Streptokokkenbefund angewendet wissen. Im Gegensatz zu *Schottmüller* hingegen dürfte diese Bezeichnung aber nicht auf die Fälle mit positivem Viridansbefund beschränkt bleiben, sondern müßte auch diejenigen umfassen, in denen der Streptococcus pyogenes haemolyticus im Blute gefunden wird.

Es haben nämlich — und dieses ist der vierte Einwand *Jungmanns* gegen die Spezifität des Viridanskeimes für die E. l. — zahlreiche bakteriologische Untersuchungen und Befunde gezeigt, daß der Streptococcus viridans keine konstante Bakterienart ist, sondern eine Varietät, ein Zustandsbild des Streptococcus pyogenes haemolyticus.

Die „Umwandlung" des ersten in letzteren ist, wie *Schottmüllers* Schüler *Lehmann* zusammenfaßte, auf folgende Weise festgestellt worden: 1. Kulturell durch Fortzüchtung auf Blutagar oder bei Verbleiben der Kultur in Zimmertemperatur für 24—48 Stunden. 2. Experimentell durch Einfluß menschlicher oder tierischer Sekrete. 3. Tierexperimentell durch Passage der Keime durch den Tierkörper. 4. Klinisch ist sie durch den häufig geführten Nachweis simultanen oder sukzessiven Vorkommens von beiden Streptokokkentypen im Blute höchstwahrscheinlich gemacht (*Kastner, Jungmann, Salus, Lämpe*).

Die immunbiologisch wichtigste Ergänzung dieser Umwandlungsversuche besteht nun darin, daß der Streptococcus pyogenes haemolyticus bei seiner sog. Vergrünung einen Virulenzverlust erleidet, daß also der Streptococcus mitior seu viridans nur als eine Verlustmutation des ersteren aufzufassen ist. Nur wenn dieser Virulenzverlust nachgewiesen wird, sind wir berechtigt, diese neue grünwachsende Varietät des hämolytischen Streptokokkus als Streptococcus mitior anzusehen. Eine Unterscheidung zwischen virulenten und avirulenten Formen ist nun bei den Streptokokken nicht durch den Tierversuch möglich, da die Versuchstiere in kurzer Frist mit den eingeimpften Erregern fertig werden. Nach *Schnitzer* und *Munter, Kuczynski, Wolff* und *Pulvermacher* sind schon nach 3 Stunden die hämolytischen Streptokokken von der Maus „vergrünt" und wenige Stunden später vernichtet. Weit geeigneter zur Virulenzprüfung und zur Unterscheidung des hämolytischen und des Viridanskeimes erscheint daher die von *Schottmüller* angegebene Bactericidieprobe.

Diese beruht bekanntlich auf dem Prinzip, daß weniger virulente Bakterien im normalen Menschenblut abgetötet werden, während virulente sich darin vermehren. Da sich die grünwachsenden Streptokokken nun darin wie die ersteren verhalten, die hämolytischen dagegen wie die letzteren, ist diese Probe von *Schottmüller* selbst zur Differenzierung beider Streptokokkenarten angewendet worden. Die Einwände, die er und seine Schüler gegen die Arteinheit beider Streptokokkentypen machen, beziehen sich nicht auf den Unterschied in der Virulenz, sondern nur auf ihre Identität, d. h. *Schottmüller* bestreitet, daß der im Tierversuch nach

der Impfung gezüchtete, grünwachsende Streptokokkus identisch ist mit den eingeimpften hämolytischen; und sein Schüler *Müller* sucht zu beweisen, daß die Vergrünung im Tierversuch etwas ganz anderes ist als im bakteriologischen Blutbefund bei der E. l. Denn der Viridans kann auch, ohne die sonstigen Eigenschaften des Streptococcus haemolyticus anzunehmen, die Fähigkeit zur Hämolyse erlangen und auf der Annahme einer Verwechslung dieser beiden hämolytischen Formen beruht der Haupteinwand *Lehmanns* gegen die Gültigkeit dieser Versuche. Doch sind diese Verhältnisse längst bekannt und berücksichtigt. So haben (worauf *Kuczynski* hinweist) die Amerikaner (*Brown*) dem eigentlichen Viridans (α-Typ) und Haemolyticus (β-Typ) noch einen sog. Pseudoviridans (γ-Typ) gegenüber gestellt; und *Kuczynski* stellt die Forderung auf, „daß natürlich jede derartiger einer Typenänderung verdächtige Kolonie durch Isolierung und genaue weitere Verfolgung ihres Schicksals ihrem Wesen nach ebenso genau umgrenzt werden muß, wie jeder zu derartigen Versuchen dienende Ausgangsstamm durch längere Zeit vor und während jedes einzelnen Versuches auf seine Typenreinheit geprüft werden muß". Mag diese Forderung auch nicht bei allen in der Literatur beschriebenen Versuchen in vollem Umfang erfüllt worden sein (vor allem nicht bei den vielen kulturellen Experimenten,) so sind doch zahlreiche Versuche offenbar einwandfrei, besonders — wie auch *Selter* betont — die aus der *Morgenroth*schen Schule mitgeteilten.

Praktisch wichtiger als diese mehr die bakteriologische Technik betreffenden Einwände ist ein anderes, mehr prinzipielles Argument, das gleichfalls von *Schottmüller* erhoben wird: daß es bis jetzt noch nicht gelungen ist, im klinischen Krankheitsbilde eine dem veränderten Virulenzgrade der Erreger entsprechende Parallele zu finden. Meines Erachtens ist dieser Einwand nicht stichhaltig, da der Nachweis einer Allergie, die sich wohl in der Änderung des klinischen Bildes wie des bakteriologischen Befundes kundtun könnte, gerade durch die Eigenart der immunbiologischen Vorgänge bei der chronischen Sepsis nicht zu erwarten ist. Manifestiert sind doch auch bei der Tuberkulose die Allergie nicht ohne weiteres klinisch, sondern muß erst durch immunbiologische Reaktionen erschlossen werden, die uns bei den chronischen Streptokokkeninfektionen nicht zur Verfügung stehen. Immerhin werden wir sehen, daß sich im Verlauf der chronischen Sepsis vielleicht doch verschiedene Symptomenbilder gegenüberstellen lassen, bei denen aus dem klinischen Bilde sich Schlüsse auf den Grad der Reaktionsfähigkeit ziehen lassen — genau so wie bei der Tuberkulose —, vorausgesetzt, daß man den Begriff der chronischen Sepsis weit genug faßt. Einen Hinweis in dieser Richtung gibt die Beobachtung, daß bei Vorkommen von hämolytischen Streptokokken, mit oder ohne grünwachsenden, die Prognose ungünstiger ist als bei Vorkommen von letzteren allein (s. auch *Bogendörfer*). Was den Nachweis eines allergischen Zustandes aus dem bakteriologischen Befund im übrigen anlangt, so gelingt der Erregernachweis im Einzelfall viel zu selten, als daß sich der Zeitpunkt einer Umwandlung beim Menschen auch nur mit annähernder Sicherheit feststellen ließe.

Die Ursache hierfür ist zweifellos nicht in Mängeln unserer bakteriologischen Technik zu suchen, sondern darin, daß sich beim Menschen genau so wie beim Versuchstier der Kampf des Makroorganismus gegen den Mikroorganismus in erster Linie nicht im Blut, sondern in den Zellen abspielt. Die Erforschung des Mechanismus und der Lokalisation dieser immunbiologischen Vorgänge ist durch kombiniertes Studium an Leichenorganen und im Tierexperiment einer Klärung bis zu einem gewissen Grade entgegengeführt worden.

Morgenroth und seine Schüler *Schnitzer*, *Munter* und *Kühlewein* fanden, daß Virulenzverminderung auf immunisatorischen Einflüssen seitens des infizierten Organismus beruht; denn mit grünwachsenden Keimen in kleinen Dosen vorbehandelte Tiere erlangten in 1—3 Tagen eine Immunität gegen eine sonst tödliche Dosis hämolytischer Streptokokken, die sich darin zeigte, daß die reinjizierten Streptokokken im Blute und in den Organen nachweisbar waren, ohne Krankheitserscheinungen zu machen. Dabei wandelten sie sich nach einiger Zeit in weniger virulente, grünwachsende Formen um. Die diesen Prozeß herbeiführenden Faktoren waren in ihrer Aktivität jedoch offenbar bald erschöpft; die dann noch vorhandenen Viridanskeime können die Eigenart und Virulenz der hämolytischen Streptokokken bald wieder gewinnen, genau so wie sie vor der Umwandlung ihrer Virulenz gegenüber anderen Tieren nicht eingebüßt hatten. *Der Virulenzverlust ist also durch den Zustand des befallenen Organismus hervorgerufen, es handelt sich um „eine temporäre Depressionsimmunität“* (*Morgenroth*), *als deren Merkmal am Erreger die Vergrünung anzusehen ist. Kuczynski* und *Wolff*, die neben *Oeller* und *Domagk* ähnliche Versuche anstellten, interpretierten die dabei beobachteten Vorgänge folgendermaßen: „Gelingt es dem Keime — der bei einem unvorbehandelten Tier in mäßigen Dosen eine tödliche Infektion hervorruft — sich in den ersten noch schwachen Generationen zu erhalten, so steigen seine Aussichten fortgesetzt, denn jede folgende Generation, die unter der Wirkung der Abwehr entsteht, ist arts- und wirtsangepaßter als die vorhergehenden.“ So erfolgt einander parallel eine Allergie des Organismus und eine Umwandlung der Erreger, die zunächst vom Haemolyticus zum Viridans führt. Von diesem kann nach *Kuczynski* und *Wolff*, *Morgenroth*, *Schnitzer* und *Berger*, *Berger* und *Engelmann* die Umwandlung weiter zum Pneumokokkus führen, ein Prozeß, der auch reversibel ist. Der Pneumokokkus ist dann nach *Kuczynski* erst der „wirtseigene grüne, Streptokokkus“.

Haemolyticus, Viridans und Pneumokokkus erscheinen nach diesen Untersuchungen nicht als verschiedene Streptokokkenarten, sondern nur als verschieden virulente Variationen eines Grundtypus, die unter dem Einfluß des allergisch gewordenen Wirtsorganismus entstehen. Diese Auffassung widerspricht keineswegs — wie man wohl angenommen hat — der grundlegenden Lehre *Kochs* von der Konstanz und Spezifität der Erreger im allgemeinen; sie bestreitet nur, daß Pneumokokken und Streptokokken (und erst recht Streptococcus viridans und haemolyticus) als spezifisch voneinander getrennte Streptokokkenarten aufgefaßt werden, und will sie in ihrer Gesamtheit als eine einzige Spezies neben die anderen spezifischen Spaltpilzarten gestellt sehen. Der Unterschied diesen gegenüber besteht also nur in ihrer relativ größeren Varia-

bilität, die sich nicht nur in ihrer Virulenz äußert, sondern auch in ihrer morphologisch-kulturellen Verhalten. Nur so ist es wohl aufzufasser wenn *Neufeld* sie als „fluktuierende Krankheitserreger" den Erreger mit konstanter Virulenz gegenüberstellt (ausführl. über diese Frage s. *Levinthal*, Klin. Wochenschrift 1928, Nr. 8).

Da wohl kaum Bedenken bestehen, diese hauptsächlich tierexperi mentell gewonnenen Ergebnisse, deren Richtigkeit allerdings vor allen von der *Schottmüller*schen Schule angezweifelt wird, auch für den Men schen als gültig anzusehen, ergibt sich, daß *die Eigenart der chronisch septischen Infektion die Folge des immunbiologischen Wechselspiels zwi schen Organismus und Erreger ist. Erst wenn hierbei ein gewisser Gleich gewichtszustand erreicht ist, vermag sich der Erreger im Innern des Körper anzusiedeln, d. h. erst dann kann es zur Entwicklung eines Sepsisherde im Schottmüllerschen Sinne kommen.* (S. unten.)

In welchen Organen vollzieht sich nun der Kampf zwischen beiden welches sind die die Depressionsimmunität hervorrufenden Organ des infizierten Organismus, und wie äußert sich diese morphologisch Zweifellos wird ein großer Teil dieser Arbeit an der Infektionspfort selbst geleistet. Darüber später. Nach Untersuchungen von *Kuczynsk* und *Wolff* scheint aber auch das Blut ein Träger dieser Arbeit zu sein wenigstens geht das aus ihren Versuchen mit der sog. Vollblutkultu hervor, vermittels der sie die immunisatorischen Kräfte des Blute eines E. l.-Kranken gegen bekannte Bakterienkulturen prüft. Aus de hiermit gewonnenen Ergebnissen schlossen sie, daß „tatsächlich in Blute eine Bactericidie statthat . . ., und zwar ohne Tätigkeit der Gefäß wandzelle". *Piorkowski* jr. und *Oeller* kamen zu ähnlichen Resultaten ersterer bei Prüfung des d'Herellschen Phänomens bei Sepsis; letztere fand solche humoralen Immunstoffe im Blute bei Versuchstieren in hohem Maße abhängig von cellulären Organen, die einerseits Bildne solcher Stoffe sind, andererseits die durch bakteriologische und hämoly tische Reaktionen entstehenden Giftstoffe zurückresorbieren.

Scheint demgemäß dem humoralen System des menschlichen Körper ein gewisser Anteil im Kampf des Organismus gegen den Erreger de Sepsis nicht abzusprechen zu sein, so wird zweifellos die Hauptarbei in den Zellen geleistet. In erster Linie kommen hier die Zellen in Be tracht, die schon normalerweise als Abfangvorrichtungen im inter mediären Stoffwechsel tätig sind, nämlich die dem reticuloendothelialen Apparat *Aschoffs* angehörigen. Hierzu gehören bekanntlich im engeren Sinne die Reticulumzellen und Reticuloendothelien von Milz, Leber Knochenmark, Lymphdrüsen, Nebennieren und Hypophyse, — im weiteren Sinne die Histiocyten des Bindegewebes (ruhende Wander zellen) und des Blutes (Monocyten). Im weitesten Sinne sind hierzu nach *Lubarsch* die gesamten mesenchymalen Uferzellen, nicht nur de

Blutbahn, sondern „der ganzen Saftbahn innerhalb des Bindegewebes überhaupt, einschließlich der Leibeshöhlen" zu rechnen: also die Endothelien der Blut- und Lymphgefäße, der serösen Häute, der Alveolarepithelien, der Nierenkanälchen, der Darm- und Gallenblasenschleimhaut usw. „Es gibt schließlich kein Organ, in dem nicht schon r. e. Bestandteile entdeckt worden wären" (*Siegmund*). Die Auffassung dieser Zellen im Kampfe gegen die Infektionserreger erklärt sich in erster Linie aus ihrer phagocytotischen Funktion, die sich nicht nur den Produkten des intermediären Stoffwechsels, gelösten Farbstoffen und corpusculären Elementen, sondern — wenigstens zum Teil — auch Bakterien gegenüber zeigt. Die gleichen Eigenschaften, wenn auch im abgeschwächten Maße, kommen nach *v. Möllendorf* endlich den Fibrocyten des lockeren Bindegewebes zu, aus denen sich im Reizzustand die ruhenden Wanderzellen, die Gewebshistiocyten usw. bilden. *Siegmund* faßt nun diesen ganzen Zellkomplex als „aktives Mesenchym" zusammen und sieht in ihm „keine starre anatomische, sondern eine fließende funktionelle Struktur der gesamten differenzierungsfähigen, bindegewebigen Grundsubstanz ... im Sinne einer eng an funktionelle Leistungen angepaßten räumlichen Erweiterungs- und Entwicklungsfähigkeit. Die schon im normalen Stoffwechsel vermöge ihrer besonderen örtlichen Beziehungen zum Stoffaustausch zwischen Blut- und Parenchymzellen oder vermöge ihrer besonderen Einschaltung in die Blut- und Saftbahn stärker beanspruchten Zellverbände stellen das R.-E.-S. im Sinne von *Aschoff* dar".

„Dabei ist, worauf neuerdings *Möllendorf* mit Recht hinweist, keineswegs die Art, sondern lediglich der Ort der Beanspruchung verschieden, indem je nach Einbringung und Verbreitungsmöglichkeit aufsaugfähiger Substanzen bald nur die Gefäßbahnen, bald nur ein örtlicher Bindegewebsbezirk, eine Leibeshöhle oder auch der gesamte Organismus in Anspruch genommen wird. Was der lebhafte Stoffaustausch in den Lebercapillaren, der Milz und dem lymphatischen Gewebe dauernd vollzieht, die Umgestaltung ruhender Bindegewebselemente in stark tätige, kann unter den verschiedensten gleichgerichteten physiologischen Regulationen und pathologischen Vorgängen eben an jeder Stelle des Bindegewebes erreicht werden. So etwa im Darme während des Verdauungsvorganges, im Uterus-Stroma zur Zeit des Praemenstruums und der Gravidität, allenthalben schließlich im Bindegewebe bei allen den in den Rahmen der ‚Entzündung' hineingehörenden Vorgängen" (*Siegmund*).

Die Reaktionen dieser Zellen gehören also zur Entzündung im denkbar weitesten Sinne des Wortes und bilden in ihrer Gesamtheit gegenüber den „unspezifischen Krankheitserregern" die Symptomenbilder der Sepsis, die sich nach Art und Umfang der Inanspruchnahme dieses Systems im Einzelfalle unterscheiden.

Im Gegensatz zur akuten Sepsis fällt nun bei der E. l. ein großer Teil des gesamten aktiven Mesenchyms im Abwehrkampf gegen den Streptokokkus aus oder wird nur in relativ geringfügigem Umfang beansprucht: nämlich derjenige Teil, der die lokalisierten Entzündungen

hervorruft, die von der Eiterung über Abkapselung und Granulierung zur Vernarbung führen, also im Gegensatz zu den Abkömmlingen des R.-E.-S. die Produkte der bindegewebigen Reaktion. Offenbar treten diese letzteren nur dann in Aktion, wenn die oben geschilderten immunisatorischen Wechselwirkungen zwischen Organismus und Erreger nicht haben stattfinden können (also bei der akuten Sepsis), während gegen den wirtseigenen, „angepaßten" Erreger nur die schon im normalen Stoffwechsel tätigen R.-E. vom Körper „herausgestellt" werden. Das zeigt sich auch an der Infektionspforte: auch hier führt der nicht angepaßte Erreger zur Eiterung und ihren Folgeerscheinungen und nur bei deren Versagen zur allgemeinen hämatogenen Infektion, während der angepaßte ohne eine solche die Blutinfektion hervorruft. So erklärt es sich, daß in erster Linie eben die geringfügigen und extrem chronischen Infekte, z. B. die Tonsillitiden, oder die kleinen Residuen nach operativ angegangenen Infektionsherden, z. B. nach Nasennebenhöhlenoperationen oder Ähnlichem, zur chronischen Sepsis führen.

Demgemäß fanden denn auch *Siegmund*, *Oeller*, *Louros* und *Scheyer* bei chronischen Streptokokkeninfektionen auch morpholoisch eine quantitativ und extensiv gesteigerte Tätigkeit fast ausschließlich des R.-E.-S., die nach *Siegmund* und *Oeller* nicht nur die Resorption der Keime und deren Vernichtung, sondern auch der Endotoxine und der „aus dem Zerfall von wirtseigenem Körpermaterial entstehenden Abbauprodukte" zur Aufgabe hat. Diese Leistungen, auf deren mikromorphologischen Merkmale hier nicht näher eingegangen werden kann, treten naturgemäß am intensivsten in Leber, Milz und Lymphdrüsen auf, deren Vergrößerung ja vor allem in der starken Proliferation der Sinus- und Capillarendothelien besteht; ferner in den Capillar- und Alveolarendothelien der Lunge (*Oeller*, *Louros* und *Scheyer*, *Siegmund*, *Aschoff*), wo sie so hochgradig sein können, daß sie als pneumonische oder Stauungserscheinungen aufgefaßt werden können. Ähnliche Reaktionen konnten *Aschoff*, *Paunz*, *Siegmund*, *Lubarsch*, *Louros* und *Scheyer* in Hypophyse, Nebennieren, Gelenken, Haut und Hoden nachweisen. — Von besonderem Interesse sind analoge Vorgänge in der Niere, die das Zustandekommen von Nephritiden im Verlaufe septischer Erkrankungen verständlich machen. Diese können demgemäß ebenfalls als Endothelreaktionen auf septische Infekte aufgefaßt werden. Experimentell zeigten das *Domagk* und *Neuhaus*, die durch Injektion wenig virulenter Streptokokken in großer Menge in die Nierenarterie im Tierexperiment Glomerulonephritis erzeugten, während *Kuczynski*, *Louros* und *Scheyer* durch verschiedene Dosierung der Streptokokkenimpfungen alle Stadien der Nierenerkrankung vom Absceß bis zur Glomerulonephritis hervorriefen. Wenn — was *Schottmüller* betont — im Urin meist keine Erreger nachweisbar sind, so erklärt sich das aus der bereits erfolgten Phagocytose der Erreger durch das resorptive Nierenendothel. Als erstes Zeichen dieser Nierenbeteiligung ist wahrscheinlich das diagnostisch so wichtige Auftreten von roten Blutkörperchen im Urin aufzufassen, wenn es nicht wie in den späteren Stadien die Folge von embolischen Herdnephritiden ist. — Weiterhin beteiligt sich das Gefäßendothel an diesen Vorgängen, worauf zahlreiche extravasale Blutungen und Hämosiderinablagerungen hindeuten, die *Siegmund* in allen möglichen Gefäßgebieten besonders des Gehirns fand, und die er neben der Phagocytose der roten Blutkörperchen durch das R.-E. als Ursache für die so häufige Anämie der Spätstadien der chro-

nischen Sepsis ansieht. Klinisch faßbar wird diese Neigung zu Blutungen schon vor dem Auftreten von Retina- und Hautblutungen durch das Auftreten des Rumpel-Leedeschen Phänomens (*Weismann*) oder durch die Möglichkeit, schon durch bloßes Kneifen der Haut vor allem infraclaviculär Sugillationen zu erzeugen. Dieses Symptom erscheint uns wenigstens ebenso wesentlich als der Nachweis von endothelialen Zellen (Monocyten) im Blut (*Schilling, Bittorf, Katz, Hess*). Die Beteiligung des Gesamt-R.-E.-Apparates endlich konnten *Adler* und *Reimann* bei E. l. ebenso wie bei den später zu erwähnenden Fällen chronisch-septischer Infektion durch Prüfung der Aufnahmefähigkeit gegenüber Farbstoffen nachweisen.

Zu den Endothelreaktionen auf den Infekt gehört naturgemäß auch die Endokarditis. ,,In den Bedingungen einer Keimansiedlung am Endokard und am Endothel der großen Gefäße überhaupt liegt das Zentralproblem der Endokarditisfrage.“ (*Siegmund.*) Die Endokarditis ist keineswegs conditio qua non der chronischen Sepsis; denn *Siegmund* konnte auch in tabula Fälle chronischer Sepsis mit Viridanskeimen beobachten, ,,wo das anatomische Bild, abgesehen von den Veränderungen am Infektionsherd (puerperaler Uterus, chronische Tonsillitis) nicht über den Rahmen der mehr peripheren Endothelreaktionen hinausgeht“. Auch *Krylow* kommt auf Grund des Befundes von Histiocyten im Blute und der häufigen Thrombophlebitis bei septischen Erkrankungen zu der Auffassung, daß die Endokarditis nur eine Teilerscheinung einer allgemeinen Endovasculitis ist, wobei diese mit oder ohne Endokarditis auftreten kann[1]. Als wichtigste Bedingung zum Zustandekommen einer Endokarditis stellte *Siegmund* eine bestimmte Immunitätslage des befallenen Individuums fest, was mit den oben geschilderten, die Depressionsimmunität betreffenden Experimenten übereinstimmt, wonach nur bei einem gewissen immunbiologischen Angepaßtsein des infizierenden Virus an den infizierten Organismus eine Ansiedlung im Körperinnern möglich ist. Warum diese Ansiedlung so häufig gerade an den Herzklappen erfolgt, darüber sind wir noch ebensowenig unterrichtet, wie darüber, warum sie so selten in anderen Organen, z. B. in den Gallengängen bei der Cholangitis lenta, zu finden ist oder warum im Einzelfalle bei chronisch-septischen Infektionen nicht eine Endokarditis auftritt, sondern mehr die Leber, das Knochenmark, die Nieren oder eins der übrigen in Betracht kommenden Organe den Hauptanteil in der Abwehr des Erregers übernimmt. Ob dabei wirklich, wie amerikanische Autoren (*Rosenow, Davis*, siehe auch *Allerhand*) annehmen, eine Organspezifität der Streptokokken ursächlich in Frage kommt, bedarf noch weitgehendster Nachprüfung. Die Experimente von *Louros* und *Scheyer* scheinen dafür zu sprechen, da diese Autoren bei ihren Versuchen mit streptokokken-infizierten Mäusen

[1] — eine Annahme, die vielleicht im Hinblick auf die Häufung von Thrombophlebitiden in den letzten Jahren von Bedeutung ist.

oft nur ein einzelnes Organ, z. B. die Niere oder die Milz, befallen fanden, während *Jakob* ebenfalls in Tierversuchen entweder Leber und Milz oder Lungen bei wechselnder Beteiligung der Nieren betroffen sah.

Zusammengefaßt ergibt sich aus dem bisherigen, daß *die wesentlichen histologischen und klinischen Symptome der E. l. sich als Reaktion des Gefäßwandapparates auf den Infekt erklären lassen, wobei es durch die immunbiologischen Wechselwirkungen zwischen Virus und infiziertem Organismus nur zu einer erhöhten Inanspruchnahme dieses Systems und nicht zu lokalisierten Entzündungsherden kommt; eine blande Ansiedlung der Erreger im Körperinnern* (*Sepsisherd*) *wird hingegen hierdurch erst ermöglicht.*

Der weitere Verlauf hängt nun einerseits von den Folgezuständen der Endokarditis selbst ab (Embolien, blande Infarkte, Apoplexien), andererseits von dem Funktionszustande des aktiven Mesenchyms. Wenn nicht — was selten genug geschieht — eine Heilung eintritt, endet das Krankheitsbild durch das Versagen des Gefäßwandapparates toxisch, wenn die Produktion von hämolytischen und bakteriolytischen Giften aus den zerfallenden Endothelzellen so enorm ist, daß der geschädigte mesenchymale Apparat sie nicht mehr in dem Maße, in dem sie gebildet werden, zurückresorbieren kann (*Oeller*). *Selter* hält es im Gegensatz zu der herrschenden Ansicht für möglich, daß in diesem finalen Stadium doch eine Keimvermehrung im Blute stattfinden kann, und zwar im Hinblick auf die ungeheure Zahl von Keimen, die dabei im Blute gefunden wird. Die Ursache für ein solches terminales Versagen des aktiven Mesenchyms darf aber nicht einfach in einer mechanischen Überbeanspruchung gesehen werden, als vielmehr in einer funktionellen Herabsetzung seiner Aktionsmöglichkeit, oder — da nach *Siegmund* das aktive Mesenchym der wesentlichste Faktor der Gesamtkonstitution ist — in einem Darniederliegen dieser. So erklärt sich auch der so große Einfluß der Ernährung und der Stoffwechselkrankheiten auf die hier in Frage stehenden Erkrankungen wie auf Infektionskrankheiten überhaupt, der neuderings auch von *Oeller* am röntgengeschädigten und von *Bieling* am ernährungsgeschädigten Tiere nachgewiesen wurde. Hierauf mag es auch zurückzuführen sein, daß infolge der verschlechterten Lebensbedingungen der Kriegs- und Nachkriegszeit (*Pässler*, *Stahl*) die Fälle der chronischen Streptokokkeninfektionen so gehäuft und die Zahl der Fälle von E. l. ohne vorausgehende Angina oder rheumatischen Erkrankungen gegenüber denen mit solchen prozentual sehr zugenommen hat, was auch *Schottmüller* bestätigt.

Daß der Einfluß der Konstitution bei den chronisch-septischen Erkrankungen ganz besonders groß ist, ist leicht verständlich. Ist der doch bei allen Infektionskrankheiten um so größer, je weiter verbreitet die entsprechende Keimart ist und je größer daher die Möglichkeit

zu einer Immunisierung: bei den epidemischen Krankheiten spielt er für das Zustandekommen der Erkrankung fast gar keine, für den Verlauf eine relativ geringe Rolle; bei einem praktisch ubiquitären Keim wie dem Tuberkelbacillus wird ihr mit der Zeit eine immer größere Bedeutung zugestanden. Um so wichtiger ist sie demgemäß für die unspezifischen chronisch-septischen Erkrankungen, die nach *Selter* überhaupt nicht als Infektionskrankheiten, d. h. als übertragbare Krankheiten, angesprochen werden dürfen, da die hauptsächlichsten Sepsiserreger schon normalerweise auf der menschlichen Schleimhaut wuchern und wie die Colibacillen eine physiologische Bedeutung für den Organismus haben. Was nun unter den Sepsiserregern wieder den wichtigsten anlangt, nämlich den Streptokokkus, so ist er beim „Gesunden" in der Mundhöhle, im weiblichen Genitalapparat (Cervix und Vagina), im Nierenbecken und in den Gallengängen gefunden worden. In diesen oder von diesen Organen aus müssen naturgemäß die Vorgänge wirksam sein, die den immunbiologischen Prozeß, der zur Anpassung der Erreger an den Organisnus führt, herbeiführen.

Während nach *Widal* und *Besançon*, *Kolle* und *Hetsch*, *Hilbert*, *Waldapfel*, *Kümmel* u. a. schon die wirklich gesunde Mundhöhle Streptokokken beherbergen soll, wurden diese von *Anthon* und *Kuczynski* darin nur bei gleichzeitigen Fäulnis- und Gärungsvorgängen gefunden, und zwar im Verein mit den Erregern der Friedländerschen und fusispirollären Gruppe. Auch der Tabakrauch soll nach diesen Autoren für das Auftreten dieser Flora von Bedeutung sein, ähnlich wie es *Wolff* und *Yamaguti* für die Pneumokokken nachgewiesen haben. Dieser Auffassung scheint auch das kulturelle Experiment zu entsprechen, da alle diese Erreger nur auf Nährgemischen züchtbar sind, die durch Zusatz von Myelinen und Peptonen oder Serum der zerfallenden menschlichen Schleimhaut nachgebildet sind. Es soll zu der Frage, ob wirklich Schleimhautzerfall für das Wachstum der Streptokokken Vorbedingung ist, nicht Stellung genommen werden, da diese Frage im Hinblick auf die Häufigkeit der Zahn- und Munderkrankungen auch nicht übermäßig wichtig ist. Soviel steht jedenfalls fest, daß 1. in cariösen Zähnen, Alveolarpyorrhöe-Eiter und in den chronisch entzündlichen Tonsillen fast ausnahmslos, evtl. mit den Friedländerschen und fusispirollären Erregern, der Hämolyticus und auch der Viridans zu finden ist, — und daß 2. bei akuten, nicht epidemischen Anginen ein massenhaftes Wachstum dieser Keime stattfindet. Nach *Widals* und *Besancons* Tierversuchen werden durch Zahn- und Munderkrankungen auch vorher nicht virulente Erreger virulent.

Wenn nun auch nach *Anthon* und *Kuczynski* dieses vermehrte Wachstum mit der Virulenzsteigerung bei Anginen und ähnlichen Munderkrankungen nur vorübergehend ist und nach Abklingen der akuten Entzündung durch „vereinigte Zell- und Serumleistung" wieder aufhört, so erfolgt doch dabei ein Eindringen der Erreger in die Blutbahn, wobei jedoch die vermehrte Virulenz an der Eintrittspforte und durch die Schleimhaut- und Lymphpassage sowie evtl. durch die erwähnten allgemeinen Schutzorgane des Körpers wieder reduziert wird. Die Möglichkeit einer Autoinfektion vom Munde her wird jedoch in Deutsch-

land im Gegensatz zu Amerika von den meisten Seiten aus trotz der doch so häufigen Fälle von akuter Sepsis nach Anginen und Zahnerkrankungen verneint. Neuerdings haben jedoch *Neufeld* und seine Schüler (wie schon vorher *Adami*) festgestellt, daß sogar die normale Schleimhaut von Krankheitserregern passiert werden kann.

Neufeld fand, daß alle Bakterienarten ohne Ausnahme „in gleicher Weise auf allen Wegen eindringen, durch die Haut und durch die Schleimhäute der Atmungs- und Verdauungswege", — „daß aber die meisten hochvirulenten Erreger durch die Haut und Schleimhaut und die nächsten daran anschließenden Lymphbahnen eine spezifische Veränderung im Sinne einer Virulenzabschwächung erleiden. Nur diejenigen Erreger, die diesen Einflüssen nicht oder nur in geringen Einflüssen unterliegen — es handelt sich wohl nie um absolute, sondern nur immer um Gradunterschiede — sind zur natürlichen Infektion auf dem betreffenden Wege befähigt." Was nun speziell die Streptokokken anlangt, so konnte *Neufeld* nachweisen, „daß maximal virulente Stämme, wenn sie auf natürlichem Wege durch die normale Schleimhaut eindringen, ähnliche, aber weitergehende Veränderungen erleiden", als sie von *Morgenroth* und seinen Mitarbeitern in den oben geschilderten Umwandlungsversuchen beschrieben wurden. Diese Versuche scheinen *Neufeld* „gut mit der Annahme übereinzustimmen, daß die chronischen Viridansinfektionen beim Menschen durch Einwanderung der Erreger vom Rachen aus entstehen. Wenn wir weiter der Schleimhaut selbst die wichtige Funktion zuschreiben, die Keime, deren Durchtritt sie nicht verhindert, für den Organismus unschädlich zu machen, so ist es leicht verständlich, daß z. B. eine durch Erkältung beschädigte Schleimhaut darin versagt und Pneumo- und Streptokokken unverändert in unsere Organe gelangen läßt."

Die Schädigung der Schleimhaut zeigt sich meist im Auftreten eines Katarrhs oder einer Angina. Ob man darin nun eine excessive Wucherung der normalen Mundhöhlenflora oder eine Superinfektion sieht, (sicher sind nicht nur die epidemischen, sondern auch zum Teil die solitären Anginen auf letztere zurückzuführen), bleibt an und für sich gleichgültig, ebenso wie die Frage nach dem Wesen der Erkältung, sei es, daß man sie mit *Anthon* und *Kuczynski* als eine reflektorische Hyperämie und Entzündung eines zur Entzündung besonders disponierten Gewebes auf ein Kältetrauma hin auffaßt oder sie mit *Schade* kolloid-chemisch erklärt. Daß aber bei einer Angina eine Beteiligung des Gesamtorganismus erfolgt, geht nicht nur aus der Allgemeinreaktion des befallenen Körpers und dem immerhin seltenen Streptokokkennachweis im Blut, sondern vor allem klinisch aus dem so eindeutigen Zusammenhang mit den rheumatischen Begleit- und Folgeerscheinungen hervor. — Während also die Streptokokkenätiologie der Angina für erwiesen gelten kann, herrscht über diese Frage in bezug auf die Polyarthritis, Endocarditis rheumatica und die anderen hiermit in Zusammenhang stehenden Erkrankungen keineswegs Einigkeit. Von vielen Autoren, so von *Schottmüller*, *Jochmann*, *Hegler*, wird diese Theorie, die zuerst von *Singer* aufgestellt wurde, vor allem auf Grund negativer bakteriologischer Befunde abgelehnt. Zwar wurden Streptokokken von *Leyden*, *Klemperer*, *Michae-*

lis, Fr. Meyer, Jungmann, Kuczynski und *Wolff, Wassermann, Reye* u. a. auf den Herzklappen, von *Freund* und *Berger, Funke* und *Salus* im Blute, von *Singer, Bergmann, Krause, Lion, Budey, Menzer* in punktierten Gelenken bei Rheumatismus, von *Pick* im Exsudat bei Polyserositis festgestellt. Aber diese Befunde sind so selten erhoben worden und prozentual den negativen so unterlegen, daß sie zweifellos zur Begründung der Streptokokkentheorie nicht ausreichen. Es erscheint mir jedoch unzulässig, auf Grund dieser negativen Resultate diese Theorie ohne weiteres abzulegen. Dafür spricht doch die klinische Beobachtung allzusehr im Sinne dieser Hypothese: auf der einen Seite ist der kausale Zusammenhang mit einer sicheren Streptokokkenerkrankung — der Angina — unbestreitbar, auf der anderen Seite ist es bekannt, wie oft eine Endocarditis rheumatica oder recurrenz in fließendem Übergang in einer E. l. enden kann, und daß der größte Teil der E. l.-Kranken früher rheumatische Erkrankungen durchgemacht hat. Es soll die Bedeutung des bakteriologischen Beweises für die Krankheitsforschung keineswegs herabgesetzt werden, aber seine Überschätzung darf nicht zu einer Unterschätzung der klinischen Beobachtung führen. Tabes und Paralyse waren dem Kliniker längst als Luesfolgen bekannt, bevor der exakte Beweis durch den Befund der Spirochaeta pallida im Hirn des Metaluikers erbracht wurde, und es ist sehr fraglich, ob diese Entdeckung gelungen wäre, wenn sich nicht die bakteriologische Fragestellung nach der klinischen Beobachtung gerichtet hätte. Erkennt die bakteriologisch-experimentelle Forschungsrichtung analog auch im Falle der rheumatischen Erkrankungen das Resultat der klinischen Beobachtung als Arbeitshypothese ernstlich an, so wird sie ganz andere Aufgaben zu lösen haben, als den einfachen Erregernachweis beim Rheumatiker. Sie wird vielmehr die Frage zu beantworten haben, warum bei Polyarthritis und Endocarditis rheumatica so selten ein bakteriologischer Befund zu erheben ist, noch seltener als bei ihrer Folgeerscheinung der E. l., — und welche Bedingungen außer der einfachen Infektion bei einer experimentellen Erzeugung dieser Krankheiten erfüllt sein müssen. Bei dieser Fragestellung gewinnen die Befunde von Streptokokken im rheumatisch erkrankten Organ eine ganz besondere Bedeutung, zumal in den Fällen, in denen es gelang, mit den gewonnenen Kulturen tierexperimentell Endokarditis und Polyarthritis zu erzeugen (*Fr. Meyer, Menzer, Wassermann, Reye, Siegmund, Poynton* und *Paine*), und die, in denen diese Versuche unter den Auspizien der oben ausführlich erörterten immunbiologischen Ergebnisse unternommen werden. Als Beispiel hierfür seien die wichtigen Versuche von *Kiusella, Ralph* und *Hayes* angeführt, in denen durch Streptokokken von einem Polyarthritiker bei einer Maus nach mechanischer Verletzung der Herzklappen eine Endokarditis erzeugt werden konnte, was aber nicht bei Weiter-

verimpfung der Streptokokken von den künstlich entzündeten Herzklappen gelang.

Daß hierbei die Noduli rheumatici, deren Auftreten im Myokard *Aschoff* als pathognomisch für Rheumatismus beschrieben hat, und die *Fahr*, *Poynton* und *Paine* u. a. im periartikulären Gewebe und in der Synovia bei Rheumatikern fanden, eine besondere Bedeutung haben, bedarf keiner weiteren Erwähnung. *Gräff* sah ähnliche Knötchen im lockeren Bindegewebe allgemein und glaubt, die Bevorzugung von Herz und Gelenken durch deren besonders starke mechanische Belastung erklären zu können. Diese Ergebnisse sprechen offenbar nicht im Sinne der *Weintraud*schen Anaphylaxietheorie, sondern mehr im Sinne der u. a. von *Ali Krogius* vertretenen Metastasierungstheorie der Polyarthritis. Nach den später noch zu erwähnenden Untersuchungen über die Funktion des R. E.-Apparates beim Menschen durch *Adler* und *Reimann* ist auch bei der Polyarthritis dieses Zellensystem beteiligt und *Strauss* will durch Cutanproben eine Allergie beim Rheumatismus nachgewiesen haben. Nur auf Grund solcher Untersuchungen im Verein mit Tierexperimenten immunbiologischer Art kann das Wesen auch der übrigen mit dem Rheumatismus im Zusammenhang stehenden Erkrankungen dem Verständnis näher gebracht werden (z. B. der Chorea, der Poliomyositis, der Purpura rheumatica, des Erythema nodosum). Auch die Frage, durch welche Faktoren in dem einen Falle ein Gelenkrheumatismus entsteht, im anderen Falle eine Endocarditis rheumatica und später eine E. l. ist so zu klären.

Wahrscheinlich ist die Entstehung der rheumatischen Endokarditis analog der Lentaendokarditis als Endothelreaktion aufzufassen, nur daß es hierbei entsprechend der anderen Immunitätslage zu einer schnelleren Vernichtung der Erreger kommt als bei jener. *Jochmann* und *Hegler*, die mit *Schottmüller* Gegner der Streptokokkentheorie der E. rh. sind, suchen die positiven Streptokokkenbefunde auf den Herzklappen dadurch zu erklären, daß sie an der richtigen Diagnose E. rh. zweifeln und sich für berechtigt halten, in diesen Fällen das Vorliegen einer E. l. anzunehmen. Für einen Teil der Fälle, z. B. die *Littens*, mag das zutreffen, für andere aber (z. B. die tierexperimentell weiter verfolgten *Reyes*) jedoch höchstens insofern, als hier Fälle vorlagen, die einen Übergang von der E. verrucosa zur E. l. darstellen, d. h. Fälle, bei denen der Immunitätszustand des befallenen Organismus bereits ein Wachstum der Keime erlaubte, ohne daß das ausgesprochene Bild der E. l. schon zur Entwicklung gekommen wäre. Einen derartigen langsamen Übergang beider Entwicklungsformen oder besser -stadien ineinander negiert nun *Schottmüller*, wenn er den Zusammenhang der E. l. mit der E. verrucosa dadurch erklärt, daß die erstere durch sekundäre Infektion der primär rheumatisch, luetisch oder atherosklerotisch geschädigten Herzklappe entsteht.

Demgegenüber fassen *Singer*, *Reye*, *Jungmann*, *Hassenkamp*, *Pfannkuch* u. a. Angina, Polyarthritis, E. rheumatica und E. l. „als wechselnde Erscheinungsformen derselben Grundkrankheit“ (*Hassenkamp*) auf, die „je nach Menge der den Körper überschwemmenden Keime und den wechselnden Immunitätsverhältnissen zur Entwicklung kommen und

sich durch hiernach verschiedene Symptome auszeichnen". Die sog. Lentasepsis erweist sich hierbei als ,,ausgesprochene Rezidiverkrankung nach vorangegangenen anderen Streptokokkenerkrankungen" (*Löwenhardt*) oder — wie *Singer* sagt — ,,Gelenkrheumatismus, Viridanssepsis und Endocarditis lenta und die Endglieder einer jahrelang verlaufenen chronischen Infektion auf einheitlicher Grundlage". So erklärt es sich, daß ,,die Anamnese der Lentakranken oft eine Kette von Infekten aufweist, die Jahre und jahrzehntelang unter Umständen voneinander getrennt sind und doch als miteinander in Zusammenhang stehend angesehen werden müssen" (*Pfannkuch*). Oft verbergen sich diese Infekte zwar unter anderen Diagnosen: sehr oft ist sicher eine sog. ,,Grippe" oder — worauf *Löwenhardt* aufmerksam macht — eine Stauungsbronchitis als ein solcher Infekt anzusehen. Was diese anbelangt, so vertritt *Löwenhardt* mit *Barringer* die Ansicht, daß die Dekompensationserscheinungen im Verlaufe einer Endokarditis nicht rein physikalisch, sondern ebenfalls in diesem Sinne aufzufassen sind: ,,die Temperatursteigerung, die evtl. Leukocytose, außerdem die Übereinstimmung der Symptome bei Endocarditis recurrens und Herzschwäche" seien auf den Infekt und nicht auf die bestehende Stauungsbronchitis zurückzuführen. Auch im Blut konnte *Löwenhardt* bei allen darauf untersuchten, später autoptisch bestätigten Fällen einen positiven bakteriologischen Befund erheben.

Der Unterschied dieser Theorie und der Schottmüllerschen beruht darauf, daß bei ihr nicht wie bei dieser das Zustandekommen einer chronischen Sepsis erst von der Entwicklung des Sepsisherdes auf den Herzklappen angenommen wird, sondern auch die früheren Stadien der rheumatischen Erkrankung einschließlich der E. rh. im gewissen Sinne als zur chronischen Sepsis gehörend aufgefaßt werden. Hierzu zu zählen sind außerdem noch eine Reihe anderer Erkrankungen; zunächst die Nephritis, und zwar sowohl die infektiöse Herd- wie die eigentliche Glomerulonephritis, auf deren Pathogenese als Reaktion auf einen chronisch-septischen Infekt schon oben hingewiesen wurde. Eine zweite Erkrankung, die häufig die Folge eines chronisch-infektiösen Mund- und Rachenprozesses ist, aber als solche nur selten anerkannt wird, ist die Cholangitis, wenigstens soweit sie nicht durch Aufsteigen von Erregern aus dem Darmkanal entsteht, eine Möglichkeit, die neuerdings auch von *v. Bergmann* betont wird und uns auf Grund einer Reihe von Krankengeschichten als erwiesen gilt. So wurden z. B. nach wegen chronischer Entzündungen der Mandeln vorgenommenen Tonsillektomien wiederholt cholangitische Symptome von uns beobachtet, wie Temperatursteigerungen, mit typischer Spontan- und Druckschmerzhaftigkeit der Gallenblase und des unteren Leberrandes, mit dyspeptischen Beschwerden, ja sogar mit Ikterus und Schmerzempfindlichkeit der Pankreasgegend — Symptome, die dann relativ rasch wieder abklangen. Weiterhin fanden wir

nach akuten Halsentzündungen und Anginen oder nach Grippe wieder-holt eine mehr oder weniger starke Druckempfindlichkeit der Leber- und Gallenblasengegend mit geringer Erhöhung des Blutbilirubinspiegels für einige Tage, die sicher vorher nicht bestanden hatte. Auf der anderen Seite konnten in einzelnen Fällen hartnäckige Cholangitiden durch Entfernung von Infektionsherden an den Tonsillen, den Zähnen oder in den Nasennebenhöhlen geheilt werden, und zwar dann, wenn ein zeitlicher Zusammenhang mit rezidivierenden Hals-Rachenaffektionen nachweisbar war oder wiederholt gleichzeitig auftretende geringfügige rheumatische oder ähnliche Beschwerden bestanden hatten.

Einen tierexperimentellen Beweis für diesen Kausalzusammenhang lieferten *Mathes* und *Schultz*, die beim Hunde große Mengen intravenös injizierter Streptokokken nach 4—6 Stunden nicht mehr im Blut, anfänglich noch vereinzelt in Lunge, Milz und Leber, aber bereits nach 15 Min. in der Galle fanden, wo sie an Zahl stark zunahmen; offenbar gelangten sie durch die Leber in die intra- und extrahepatischen Gallenwege.

Bei allen diesen Erkrankungen befindet sich der Sepsisherd nicht im Innern des Körpers, sondern an der Infektionspforte, und zwar vornehmlich im Rachen, in erster Linie auf und in den Tonsillen (chronische Tonsillitis) oder in der Mundhöhle bei Streptokokken-Munderkrankungen. Hierbei, wobei im Gegensatz zu den rezidivierenden Halserkrankungen die Infektion nicht in Schüben, sondern in chronisch schleichender Weise erfolgt, bedarf es nicht einer Schleimhautschädigung wie bei jenen zum Einbruch der Erreger in die Blutbahn, da die Erreger jenseits der Schleimhautsperre wuchern und von da ungehindert in chronischem Verlauf in die Blutbahn gelangen können: es hat sich dann hier der sog. „fokale Infektionsherd“ *Bielings* gebildet, d. h. „ein Gewebsbezirk, der pathogene Bakterien von niederer Virulenz enthält, die in die Blutbahn gelangen können“. Daß bei dieser Form der chronischen Sepsis an der Virulenzverminderung weniger die Organe des R.-E.-S. als die lokalen Organe am Infektionsherd selbst beteiligt sind, bedarf keiner weiteren Erläuterung.

Was nun die chronischen Tonsillitiden (den *tonsillären Infektionsherd Hunters*) anbelangt, so haben auf seine Bedeutung in Deutschland zuerst *Gürig* und *Pässler* aufmerksam gemacht, denen sich auf Grund klinischer Beobachtung *Menzer*, *Lenhartz* und *Curschmann* anschlossen. Aber erst amerikanische Autoren konnten durch im großen Umfange ausgeführte bakteriologische und experimentelle Untersuchungen annähernd exakte biologische Beweise für diese Zusammenhänge erbringen. Der Grund, weswegen die chronische Tonsillitis so häufig übersehen und ihre Bedeutung so vielfach nicht anerkannt wird, liegt in erster Linie in ihrem schleichenden und den Patienten keine Beschwerden verursachenden Verlauf. Dazu kommt, daß über die Funktion und das Wesen der Tonsillen noch weitgehende Meinungsverschiedenheiten

herrschen und Begriff und Diagnose der chronischen Tonsillitis zur Zeit noch durchaus nicht fest umrissen sind.

Auf die zahlreichen Theorien über die Funktion der Mandeln im engeren und des Waldeyerschen Rachenrings im weiteren Sinne soll hier nicht eingegangen werden. Es sei nur gesagt, daß unseres Erachtens am einleuchtendsten die Theorie von *Goerke* ist, nach der den Mandeln bis zum 8.—10. Lebensjahre eine Abwehrfunktion zukommt. Dann erfolgt physiologischerweise eine Involution, die pathologischerweise ausbleiben kann, wodurch dann die Disposition der Mandeln zu Entzündungen gegeben ist.

Die Diagnose der chronischen Tonsillitis selbst ist nun aber, wie *Dietrich* neuerdings zeigte, selbst histologisch durchaus unsicher, da sich die chronisch entzündete Mandel kaum von der gesunden unterscheidet. Klinisch gibt die Untersuchung durch Inspektion (Zerklüftung und Vergrößerung), durch Palpation (Verhärtung durch fibröse Induration) nach *Goerke, Viggo Schmidt* u. a. ebenfalls keine eindeutigen Anhaltspunkte für bestehende entzündliche Prozesse, da diese Veränderungen auch durch alte abgelaufene Prozesse hervorgerufen sein können. Auch der Befund von Detrituspfröpfen und eiterähnlicher Flüssigkeit darf nicht überschätzt werden, da er „keine chronische Tonsillitis zu bedeuten braucht, sondern nur eine chronische Tonsillitis bedeuten kann". Die Pfröpfe bestehen nach *Fein* oft überhaupt nur aus harmlosem Material wie Detritus, abgestoßenen Epithelien mit Speiseresten, Fett, usw. Eine Unterscheidung der harmlosen und der entzündlichen Pfröpfe voneinander ist bis zu einem gewissen Grade schon durch ihre Farbe möglich — die ersteren sind mehr weiß, die letzteren mehr gelblich —, sicher aber erst durch die mikroskopische Untersuchung, die bei gemischten Pfröpfen auch über den Umfang der entzündlichen Prozesse unterrichtet. Die bakteriologische Untersuchung des Tonsilleninhaltes dagegen versagt regelmäßig, da ja die normale Rachenflora von der der Pfröpfe kaum abzugrenzen ist und bei der gesunden Mandel aus denselben Erregern bestehen kann wie bei der chronisch entzündeten. Ferner gibt es Fälle, in denen an den Tonsillen überhaupt kein Befund zu erheben ist und in denen doch eine einem rezidivierenden Gelenkrheumatismus in jedem Falle vorausgehende Angina lacunaris auf eine chronisch entzündliche Affektion der Tonsillen hindeutet, die jederzeit durch ein Kältetrauma wieder aufflackern kann. Und endlich kann sich in oder hinter jeder veränderten oder oberflächlich nicht veränderten Mandel ein bis kirschkerngroßer Absceß verbergen, der ebenfalls symptomlos verlaufen kann. Die einzigen sicheren objektiven Zeichen für eine chronische Tonsillitis sind ein periodisch auftretendes Ödem der Tonsillen, besonders wenn es mit einer leichten oder stärkeren Leukocytose oder einer hartnäckigen Pharyngitis einhergeht, und Schwellungen der Drüsen, und zwar der submaxillaren bei Affektion der Gau-

menmandel, der Nackendrüsen bei Affektion der Rachenmandel (*Kraus*
sowie die Möglichkeit, flüssigen Eiter auszudrücken. Viel wichtiger a
die objektive Untersuchung der Tonsillen — darin müssen wir *Vigg*
Schmidt recht geben — ist eine genau aufgenommene Anamnese:

„Auskünfte über periodische akute Angina oder bloß periodisch
Schmerzen im Rachen als Empfindlichkeit der regionären Lymph
drüsen, Müdigkeit, Indisposition zur Arbeit, mehr oder weniger schne
vorübergehende Myalgien, Nachtschweiß und Neigung, selbst bei ge
ringen Anstrengungen in Schweiß zu geraten, in gewissen Fällen leicht
Temperatursteigerungen und noch mehr oder weniger hervortretend
Symptome, die in Verbindung mit den oben angeführten den Gedanke
bisweilen auf die Diagnose Neurasthenie oder Phthisis pulmonum lenke
können, fallen noch schwerer ins Gewicht als die objektive Untersuchun
selbst.“ Unter diesen beiden Diagnosen werden auch bei uns viele Fäll
mit chronischer Tonsillitis eingeliefert.

Noch wichtiger ist die Vorgeschichte, wenn aus therapeutischen Er
wägungen (Tonsillektomie) ein Zusammenhang zwischen chronische
Tonsillitis und Allgemeinerkrankung zu diagnostizieren ist. Auch hie
spielt die Angabe, daß z. B. einer Polyarthritis, einer Nierenkolik durch
Herdnephritis oder einer Cholangitis eine wenn auch nur geringfügig
Rachenaffektion vorausgeht, eine größere Rolle, als Maßnahmen zu
objektiven Sicherstellung dieses Zusammenhangs, z. B. dadurch, da
man durch vorsichtige Tonsillenmassage oder Ausquetschung (*Goerke*
leichte Gelenkbeschwerden, leichte Hämaturie oder geringfügige cholan
gitische Beschwerden als Herdreaktion zu erzeugen versucht; selten
wird man wohl auf jeden klinischen Hinweis auf den Zusammenhang
beider Erkrankungen vor der Indikationsstellung zur Tonsillektomie ver
zichten müssen und den Kausalzusammenhang erst durch die oft durch
einen operativen Eingriff ausgelöste Herdreaktion bestätigen können

Dieser Beweis ist bei den chronisch entzündlichen Zahninfektionen
(*dentaler Infektionsherd Hunters*) fast nie zu erbringen, höchstens ex
juvantibus. Wir müssen daher *Loos* und *Yamaguti* recht geben, wenn sie
sagen, dieser Zusammenhang sei auch theoretisch noch keineswegs
erwiesen, obwohl zahlreiche Fälle unserer Beobachtung sehr dafür
sprechen. Aber der klinische Beweis ist keineswegs so sicher wie bei den
Tonsillitiden durch den Nachweis einer Herdreaktion zu erbringen
Auch gegen die Annahme, daß diese Munderkrankungen über den Um-
weg der chronischen Mandelentzündung zur Allgemeinerkrankung
führen, sprechen unsere Fälle, es sei denn, daß durch die Umwandlung
der immunbiologischen Verhältnisse in der Mundhöhle die chronische
Tonsillitis hierbei besonders oft symptomenarm verläuft. Nach *Pässler*,
Schallist, *Gallipe*, *Högler*, *Grieves*, *Landgraf*, *Weiser*, *Pütz*, *Allerhand*,
Riba u. a. kommen als dentale Sepsisherde in Frage erstens die Pulpitis

ınd Wurzelsepsis mit ihren lokalen Folgeerscheinungen, der Periostitis, lem Granulom und dem Antrumempyem und zweitens die Alveolarıyorrhöe, besonders wenn sie auf den Kiefer übergreift und zur Taschenildung und zu Abscessen führt. Drittens sei in diesem Zusammenhang n die chronischen Erkrankungen der Nasennebenhöhlen und des Mittelhres erinnert, besonders auch an die Residuen nach Operationen (*Schüer, Beselin*). Daß bei solchen Erkrankungen die Streptokokken die Iauptrolle spielen, ist durch vielfältige bakteriologische Untersuchungen rwiesen. *Mayrhofer* fand z. B. in 70% der Fälle von Pulpitis Streptookken in Reinkultur und konnte nachweisen, daß die Wurzelkanäle iberhaupt nicht vollkommen zu sterilisieren sind und oft unter scheinar gut sitzenden Plomben ein infektiöser Herd zurückbleibt. Auf Grund lieser Tatsachen, die in Amerika vor allem *Hatzell*, *Henrici* und *Kanrowicz* u. v. a. bestätigten, trat *Hunter* für die Behandlung cariöser ähne durch radikale Extraktion gegenüber der konservativen Therapie in, die er lieber mit dem Namen „septische Zahnheilkunde" bezeichnen nöchte. Wir halten den Standpunkt *Hunters*, der in Amerika aus erlärlichen Gründen intensiv bekämpft wurde, für durchaus berechtigt, enn er nicht allzu sehr verallgemeinert wird. Es ist sicher richtig, aß über schlecht desinfizierten Zahnwurzeln sitzende Füllungen „ein Iausoleum von Gold über eine Masse von Sepsis" bilden *können*. Wir lauben aber, daß gegen eine langsame und sicher desinfizierende konervative Zahnbehandlung nichts einzuwenden ist, und daß sie im Hinlick auf die Physiologie des Verdauungsapparates einer rein radikalen xtraktionsbehandlung vorzuziehen ist. Wenn aber bei einem an einer hronisch-septischen Erkrankung leidenden Patienten kein anderer epsisherd nachzuweisen ist und er eine Menge plombierter Zähne aufeist, so halten wir eine genaue, evtl. röntgenologische, Untersuchung uf entzündliche Prozesse an den Zahnwurzeln und therapeutische Konequenzen aus einem positiven Befund für ärztliche Pflicht, zumal wenn as Blutbild (Leukopenie und Lymphocytose oder Linksverschiebung es weißen Blutbildes mit sekundärer Anämie) und eine leichte Milzergrößerung für die Existenz eines entzündlichen Herdes spricht. llerdings muß in solchen Fällen auch an die Möglichkeit weiterer Inktionspforten gedacht werden, z. B. an eine Appendicitis, Adnexitis, rostatitis, Urethritis, Pyelocystitis usw., Krankheiten, die wegen ihres t jahrelangen latenten Charakters leicht übersehen werden können.

Wenn *Loos* und *Pütz* dem Befund von Streptokokken bei Zahnkrankungen nur geringen Wert beimessen wollen, weil die Streptokken eine abgeschwächte Virulenz besäßen, so sei dagegen auf die oigen Ausführungen verwiesen, wonach die geringe Virulenz ja gerade e Vorbedingung für den chronischen Verlauf der Sepsis ist. Daß ärker virulente Erreger zu einer akuten Sepsis führen können, ist ja

eine allgemein bekannte Tatsache; und daß eine weitere Vorbedingu
für das Zustandekommen chronisch-septischer Krankheitsbilder u
vor allem für den Übergang in das Lentastadium eine Herabsetzu
der Körperresistenz, sei es lokal durch verminderte Widerstandsfähigk
des Waldeyerschen Rachenrings oder allgemein durch eine Schwäc
der Gesamtkonstitution, wurde oben schon angedeutet. —

Zusammenfassend sehen wir also in der allgemeinen konstitutionell
oder konditionellen und funktionellen Schwäche des Waldeyersch
Rachenrings, insbesonders der Tonsillen (die sich nach der *Goerke*sch
Theorie oft in einer morphologischen Hyperplasie dieser Organe äußer
die Ursache für die Bildung eines Sepsisherdes in der Mundhöhle na
Anginen oder Erkältungen. Von diesen oder von analogen Prozess
an den Zähnen oder inneren Organen aus kann periodisch (rezidivieren
Schleimhautschädigung) oder beständig (Sepsisherd jenseits der Schlein
hautsperre) eine Allgemeininfektion des Organismus erfolgen, bei d
es zur vorübergehenden Erkrankung einzelner Organe oder Orga
systeme ohne bedeutende lokale Entzündungserscheinungen komm
(Rheumatische Erkrankungen, Cholangitiden, Nephritiden usw.) -
Durch die hierbei erfolgenden immunbiologischen Wechselwirkung
zwischen Erreger und Organismus kommt es bei Fortbestehen d
primären Sepsisherdes an der Infektionspforte zu einer Anpassung d
Erreger an ihren Nährboden, den Wirtsorganismus, die soweit geh
daß im Gegensatz zu dem histiogenen Anteil des aktiven Mesenchym
nur noch der Reticulo-Endothelialapparat als Abwehr- und Abfan
vorrichtung in Aktion tritt. Dadurch wird es dem Erreger unter b
sonderen Bedingungen ermöglicht, sich im Innern des Organismus a
zusiedeln, so daß es zur Bildung des sekundären Sepsisherdes im Inner
des Körpers, meist auf den Herzklappen, kommt, was dann eine erhöht
Inanspruchnahme des R.-E.-S. zur Folge hat. Erst bei völliger E
schöpfung dieses Zellsystems tritt das tödliche Finalstadium ein, da
entweder das Bild einer Septikämie oder einer Toxikämie bietet. -
*Wir sehen also im Verlaufe der chronischen Sepsis drei Stadien sich al
mählich in fließenden Übergängen folgen, von denen das erste durch Au
bildung eines Sepsisherdes an der Infektionspforte, das zweite durch eine
Sepsisherd im Körperinnern und das dritte durch funktionelle Insuffizien
des Abwehrmechanismus charakterisiert ist.* Da die Verschiedenhei
dieser „Stadien" in immunbiologischen Vorgängen begründet ist, handel
es sich bei ihnen eigentlich — wie *Redeker* zu der *Ranke*schen Einteilun
der Tuberkulose sagt — „auf Grund der Lehre des allgemeinen Fließen
alles pathologisch-anatomischen und pathologisch-biologischen Ge
schehens nicht um Stadien, sondern um Allergien".

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung meines Chefs, Herr
Oberarzt Dr. *Koll.* Es veranlaßte ihn dazu das Bedürfnis nach eine

theoretischen Erklärung von Erfahrungen, die auf der Inneren Abteilung des Krankenhauses in mehr als 25jähriger sorgfältiger klinischer Beobachtung unter Mitwirkung des Halsarztes der Abteilung, Herrn S.-R. Dr. *Weisswange*, an einem Material von mehreren hundert Fällen gesammelt worden sind. Zu dem Versuch einer eingehenderen kasuistischen Beweisführung fehlt hier der Raum, vereinzelte Fälle aber besitzen zu wenig Beweiskraft. Es scheint indessen nach den Mitteilungen in der Literatur, daß die Bedeutung der oralen Infektion für zahlreiche Affektionen der Gelenke, Nieren, einschließlich Nierenbecken, Endokard, Gallenwege, Appendix von einer von Tag zu Tag wachsenden Zahl von Autoren anerkannt wird.

Literatur.

Adler, Med. Klinik 1924, S. 1736. — *Adler* und *Reimann*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **47**, 617. — *Allerhand*, Zeitschr. f. Stomatol. **22**, 1 u. 96. 1924. — *Anthon* und *Kuczynski*, Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. 1923, Kongreßber. — *Barringer*, zit. nach *Löwenhardt*. — *Bass*, zit. nach *Siegmund*. — *Berger* und *Engelmann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1925, S. 13—17. — *Bergmann*, zit. nach *Hegler*. — *Bergmann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1927, S. 1675. — *Beselin*, Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 51. — *Bittorf*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**. 1920. — *Bogendörfer*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **154**. 1927. — *Budey*, zit. nach *Hegler*. — *Curschmann*, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 6. — *Davis*, ref. Zentralbl. f. inn. Med. **205**, 503. — *Domagk*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1924, Bd. 253, S. 594; Med. Klinik 1924, S. 915. — *Domagk* und *Neuhaus* Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1927, Bd. 264, S. 522. — *Dietrich*, Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 1449; Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk., Kongreßber. 1923; Zentralbl. f. inn. Med. **5**, 80. 1925. — *Fahr*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **232**, 134. — *Fein*, Med. Klinik 1923, S. 308. — *Freund* und *Berger*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 20. — *Funke* und *Salus* Med. Klinik 1920, S. 1107. — *Goerke*, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1749. — *Gräff*, Münch., med. Wochenschr. 1927, S. 473. — *Gürig*, Wien. klin. Rundschau 1905, Nr. 39/40. — *Hassenkamp*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 49. — *Hegler*, Mohr-Stähelins Handbuch für innere Medizin Bd. I u. II. 1925. — *Hess*, Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 6. — *Hilbert*, Dtsch. med. Wochenschr. 1899. — *Högler*, Med. Klinik 1919, Nr. 35. — *Hunter*, zit. nach *Pütz*. — *Jakob*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **7**, 652. — *Jochmann*, Heglers Lehrbuch der Infektionskrankheiten. — *Jungmann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, S. 71. — *Kaiserling*, Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 29. — *Katz*, ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 2, Ref. **88**, 357. 1918. — *Kastner*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **26**. 1918. — *Kiusella*, *Ralph* und *Hayes*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 2, Ref. **88**, 356. 1928. — *Klemperer*, zit. nach *Hegler*. — *Kraus*, Med. Klinik 1924, S. 1212. — *Krause*, zit. nach *Hegler*. — *Krieger* und *Friedländer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, S. 627. — *Krogius*, Münch. med. Wochenschr. 1923, S. 325. — *Krylow*, Zeitschr. f. klin. Med. **105**, 440. — *Kümmel*, Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. 1923, Kongreßber. — *Kuczynski*, Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 777 u. 804; Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 28. — *Kuczynski* und *Wolff*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 794; Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **92**, 119; Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **31**,

Erg.-H. 1921. — *Lämpe*, Arch. f. klin. Med. **141**, 165. — *Landgraf*, Verhandl. d. internat. zahnärztl. Kongr. 1909. — *Lehmann*, Dtsch. Arch. f. klin Med. **150**, 127. — *Leschke*, Kraus-Brugsch Bd. II, S. 1165. — *Leyden*, zit. nach *Hegler*. — *Libman*, zit. nach *Löwenhardt*. — *Lion*, zit. nach *Hegler*. — *Litten*, Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 2; Zeitschr. f. klin. Med. **2**. 1881. — *Loewenhardt*, Zeitschr. f. klin. Med. **97**, 217. — *Loos*, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1464. — *Lorenz*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 18. — *Louros* und *Scheyer*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **52**, 291 u. 307. — *Lubarsch*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **246**, 323. — *Mathes* und *Schultz*, ref. Zentralbl. f. inn. Med. **43**, 341. — *Mayrhofer*, zit. nach *Pässler*. — *Menzer*, Med. Klinik 1922, S. 1027; Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 1 u. 2. — *Meyer, Fr.*, zit. nach *Hegler*. — *Meyer, O.*, Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk., Kongreßber. 1923. — *Michaelis*, zit. nach *Hegler*. — *v. Möllendorff*, Münch. med. Wochenschr. 1926, H. 1. — *Mord* und *Brixley*, ref. Zentralbl. f. inn. Med. **26**. — *Morgenroth*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 13. — *Morgenroth* und *Abraham*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **100**, 323. 1923. — *Müller*, Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922. — *Murray*, ref. Zentralbl. f. inn. Med. **28**, 273. — *Neufeld*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, S. 1. — *Oeller*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 506; 1925, S. 794. — *Pässler*, Verhandl. Kongr. f. inn. Med. 1901; Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 47; Therapie d. Gegenw. 1915. — *Paunz*, zit. nach *Siegmund*. — *Pfannkuch*, Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1925. — *Pick*, Kongr. f. inn. Med. 1924. — *Piorkowski jr.*, Inaug.-Diss. Berlin 1924. — *Pointon* und *Paine*, ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 51. — *Pütz*, Inaug.-Diss. Frankfurt 1922. — *Pulvermacher*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **97**. 1922. — *Redeker*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **65**, 459. — *Reye*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 14. — *Riba*, Zeitschr. f. Stomatol. **22**. 1924. — *Sawitz*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 288. — *Schade*, Med. Klinik 1919, S. 31; Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 4. — *Schallist*, Zahnärztl. Rundschau 1916. — *Schilling*, Zeitschr. f. klin. Med. **88**. — *Schlemmer*, Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. 1923, Kongreßber. — *Schmidt, Vigo*, Zur Tonsillenfrage. Kabitzsch, 1926. — *Schnitzer* und *Berger*, Dtsch. med. Wochenschr. 1925, S. 675. — *Schnitzer* und *Kühlewein*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **92**, 492. — *Schnitzer* und *Munter*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **93**, 96; **94**, 107; **99**, 366. — *Schnitzer* und *Pulvermacher*, Münch. med. Wochenschr. 1923, S. 866. — *Schottmüller*, Mohr-Stähelins Handbuch für innere Medizin 1925; Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 12; Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 6. — *Schottmüller*, Leitfaden für die klinisch-bakteriologischen Untersuchungsmethoden. Urban & Schwarzenberg. 1923. — *Schottmüller*, Zentralbl. f. inn. Med. 1925, S. 527; Münch. med. Wochenschr. 1927, S. 1578. — *Schürer*, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2440. — *Selter*, Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 29. — *Siegmund*, Beihefte z. med. Klinik 1927, H. 1; Münch. med. Wochenschr. 1925, S. 639; Zentralbl. f. allg. Pathologie u. path. Anat. 1924, Bd. 53, S. 276. — *Singer*, Med. Klinik 1925, Nr. 41; 1926, Nr. 1. — *Stahl*, Therapie d. Gegenw. 1925, S. 36. — *Steinert*, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 1927. — *Thalmann*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **66**, 244. — *Waldapfel*, Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. 1923, Kongreßber., S. 6. — *Weiser*, Zentralbl. f. Stomatol. 1921. — *Weismann*, Zeitschr. f. klin. Med. **102**, H. 1. — *Widal* und *Besancon*, Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. 1895. — *Wolff*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **244**, 97. — *Yamaguti*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **90**, 345.

(Aus der Chirurgischen Abteilung — Vorstand: Hofrat Prof. Dr. *Julius Schnitzler* — und der I. medizinischen Abteilung — Vorstand: Hofrat Prof. Dr. *Maximilian Sternberg* — des Krankenhauses Wieden in Wien.)

Doppelbelastungsversuche mit Dextrose bei Erkrankungen des Pankreas und der Gallenwege.

Von

Dr. Sigmund Hirschhorn und **Dr. Alfred Selinger.**

(*Eingegangen am 23. Februar 1928.*)

Bei vielen Affektionen der Leber und der Gallenwege ist es schwierig, zu entscheiden, ob die Bauchspeicheldrüse miterkrankt ist oder nicht. Die rein klinische Betrachtungsweise versagt häufig. Von den zur Unterstützung herangezogenen Laboratoriumsmethoden vermögen die mikroskopische Stuhluntersuchung und quantitative Bestimmung der Fermente im Stuhl und Duodenalsaft, welche den Nachweis einer ungenügenden Abgabe des spezifischen *äußeren* Pankreassekretes bezwecken, zwar gröbere Störungen aufzudecken, sind aber nicht empfindlich und insbesondere wegen der großen Schwankungen der Normalwerte nicht sicher genug, um leichtere Störungen der Pankreasfunktion erkennen zu lassen. Die Vermehrung der Diastase im Serum und Harn ist wohl ein regelmäßiger Befund bei akuten Pankreaserkrankungen, jedoch für die in Rede stehende Differentialdiagnose deshalb nicht verwendbar, weil Untersuchungen von *Popper* und *Selinger*[1] neuerdings gezeigt haben, daß der gleiche Befund auch bei Fällen von Gallensteinerkrankungen erhoben werden kann, ohne daß das Pankreas mitaffiziert ist.

Will man die Diagnose der Pankreaserkrankungen auf Störungen des Kohlehydratstoffwechsels begründen, so stößt man wiederum auf Schwierigkeiten. Bekanntlich findet sich Glykosurie und Hochstand des Nüchternblutzuckers durchaus nicht bei allen Fällen von Pankreaserkrankungen und kann auch dort vermißt werden, wo ein größerer Teil des Organs durch Tumor usw. zerstört ist. Die experimentell ermittelte Tatsache, daß $^1/_8$—$^1/_{10}$ der Drüse ausreicht, um den Ausbruch diabetischer Symptome zu verhüten, erklärt dieses Verhalten. Die vielfach untersuchte Blutzuckerkurve nach Zuckerbelastung ist wohl ein gegen Störungen aller Art äußerst empfindliches Reagens, ihr patho-

logischer Verlauf eben deswegen keineswegs für eine Funktionsstörur des Pankreas resp. des Inselorgans spezifisch. Insbesondere kann auc bei reiner Leberschädigung die alimentäre Blutzuckerkurve in gar ähnlicher Weise verändert sein, wie beispielsweise bei einem leichte Diabetes, also einer reinen Erkrankung des Inselapparates.

Von einer Funktionsprüfung der inneren Pankreassekretion, die fü den erwähnten diagnostischen Zweck verwendbar sein soll, ist zu ve langen, daß sie erstens genügend empfindlich und zweitens für das Inse organ spezifisch ist. Eine diesen Anforderungen entsprechende M thode fehlte bisher. Erst in letzter Zeit haben *Depisch* und *Hasenöhr* Versuche mitgeteilt, in welchen aus der Stärke der hypoglykämische Reaktion, die einige Stunden nach Zuckerbelastung auftritt, auf de Funktionszustand des Inselorgans geschlossen wird. Bei Leber- un Pankreaserkrankungen wurde diese Methode nicht angewendet.

Wir selbst haben über Anregung des Herrn Dozenten Dr. *Leo Polla* zum Zwecke der Funktionsprüfung des Inselorgans eine andere Methoc gewählt, die im folgenden als *Methode des Doppelbelastungsversuch* bezeichnet wird und auf dem bekannten Verhalten der Blutzucke regulation nach 2maliger Gabe von Traubenzucker beruht. I Jahre 1913 haben *Bang*[3] und sein Schüler *Böe*[4] auf den eigentümliche Verlauf der Blutzuckerkurve hingewiesen, die man erhält, wenn ma einem Tiere etwa 1 Stunde nach der ersten Zuckergabe neuerdin Zucker verfüttert. Es zeigt sich nämlich, daß unter diesen Umstände der nach dem ersten Anstieg wieder abfallende Blutzucker, nach de zweiten Zuckergabe entweder gar nicht oder nur wesentlich gering als das erstemal wieder ansteigt. Späterhin haben *Hamman* und *Hirsch* *mann*[5], *Staub*[6] sowie *Traugott*[7] die gleiche Beobachtung beim Mensche gemacht. *Traugott* hat weiterhin nachgewiesen, daß dieser Doppe belastungsversuch beim Diabetiker pathologisch verläuft, indem auc nach der zweiten Zuckergabe der Blutzucker deutlich ansteigt, worau schon mit Wahrscheinlichkeit hervorgeht, daß das Ausbleiben de neuerlichen Blutzuckeranstiegs nach der zweiten Zuckergabe bei Stoffwechselgesunden an eine intakte Funktion des Inselapparate gebunden ist. Später hat dann *Staub*[8] durch Transfusionsversuche de Nachweis erbracht, daß tatsächlich einige Zeit nach Zuckerzufuhr bei gesunden Menschen Insulin in vermehrter Menge im Blute kreis Damit erscheint bewiesen, daß das Ausbleiben der Hyperglykämie nac der zweiten Zuckergabe auf eine durch die erste Zuckergabe provoziert Mehrsekretion von Insulin zu beziehen ist. Man ist daher berechtig aus dem Ausbleiben der Hyperglykämie nach der zweiten Zuckerbelastun auf einen funktionsfähigen Inselapparat zu schließen und somit di Methode der Doppelbelastung zu einer Funktionsprüfung des Insel apparates zu verwenden.

Als *normalen* Ausfall des Doppelbelastungsversuches betrachten wir
also, um es zu wiederholen, die Erscheinung, daß nach der zweiten
Zuckergabe entweder überhaupt kein weiterer Anstieg des Blutzuckers
erfolgt oder nur ein sehr geringer. Nur ein solcher Ausfall läßt Rück-
schlüsse auf den Funktionszustand des Inselorgans zu. Ein deutlicher
Wiederanstieg des Blutzuckers nach der zweiten Zuckergabe dagegen
ist mehrdeutig. Er kann einerseits darauf beruhen, daß das Inselorgan
nicht mehr funktionsfähig ist oder auf den Reiz der Zuckerzufuhr
nicht mehr anspricht, wie dies bei Diabetikern der Fall ist. Andererseits
kann diese Erscheinung auch dadurch zustande kommen, daß wohl
Insulin in genügender Menge abgesondert wird, jedoch infolge insulin-
antagonistischer Momente nicht zur vollen Wirkung gelangt. Haben
doch die Erfahrungen der Insulintherapie zur Genüge gezeigt, wie ver-
schieden stark der blutzuckersenkende Effekt der gleichen Insulindosis
bei verschiedenen Menschen sein kann und wie zum Beispiel Fieber oder
schmerzhafte Affektionen die Insulinwirkung stören können. Gerade
diese letzteren Vorgänge aber sind häufige Begleiter von Leber- und
Gallengangserkrankungen. Wir werden deshalb von vornherein er-
warten können, daß auch bei Krankheitszuständen, bei denen eine
Störung des Inselorgans nicht in Betracht kommt, der Blutzucker nach
der zweiten Zuckergabe wieder ansteigen kann. Tatsächlich gibt bereits
Traugott an, daß er einen solchen pathologischen Ausfall der Doppel-
belastungskurve außer bei Diabetikern auch bei Neurosen beobachtet
hat*.

Die *Methodik* unserer Versuche war: Alle Patienten erhielten nüchtern, nach
ungefähr 12stündigem Fasten, 50 g Traubenzucker in 250 ccm Tee, nach einer
Pause von $1^1/_2$ Stunden neuerlich 50 g Traubenzucker. *Staub* sowie *Traugott*
geben in ihren Versuchen nur je 20 g Glucose. Wir haben uns zu den größeren
Zuckergaben entschlossen, weil der Blutzucker bei manchen Menschen bereits
nach der 1. Gabe von 20 g Glucose so wenig ansteigt, daß die Beurteilung des
Effektes der 2. Gabe auf Schwierigkeiten stößt. Der Blutzucker wurde nach der
1. Zuckergabe nur einmal, und zwar nach $1^1/_2$ Stunden bestimmt, um die Patienten
durch Blutentnahmen nicht allzu sehr zu belästigen. Diese einmalige Bestimmung
reicht zur Begutachtung der einfachen glykämischen Reaktion insofern aus, als
bei gut regulierenden Versuchspersonen in diesem Zeitpunkte der Blutzucker
in der Regel wieder zum Ausgangspunkte zurückgekehrt ist. Eine geringe Er-
höhung des Blutzuckerspiegels in diesem Zeitpunkte, etwa bis 30 mg-% über den
Ausgangswert, läßt jedoch noch keine Schlüsse auf eine Störung der Blutzucker-
regulation zu. Nach der 2. Zuckergabe wurde der Blutzucker nach $^1/_2$, 1 und
2 Stunden untersucht. Bei gesunden Versuchspersonen übersteigt der Blutzucker
$^1/_2$ Stunde nach der 2. Zuckergabe den vorhergehenden Wert entweder gar nicht
oder höchstens um 20—30 mg-%. Bei den folgenden Bestimmungen fällt er dann
weiter ab, um 2 Stunden nach der 2. Zuckergabe oft tiefe hypoglykämische Werte
zu erreichen.

* *Traugott* kündigt auch Doppelbelastungsversuche bei Leberkranken an,
hat jedoch dieselben unseres Wissens noch nicht ausführlich veröffentlicht.

Wir prüften diese Methode an stoffwechselgesunden Personen, be Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas.

Die folgenden 2 Versuche an *stoffwechselgesunden* Personen gebe den durchschnittlichen Verlauf des Doppelbelastungsversuches wieder

Fall	Blutzucker mg-%					
	nüchtern	$1^1/_2$ St. nach der ersten Zuckergabe	$^1/_2$ St. nach der zweiten Zuckergabe	1 St. nach der zweiten Zuckergabe	$1^1/_2$ St. nach der zweiten Zuckergabe	2 Std. nach der zweiten Zuckergabe
S. R.	85	107	125	85	75	60
M. C.	103	135	131	135	110	88

Als Beispiel für den Verlauf des Doppelbelastungsversuches be erkranktem Inselorgan diene der folgende Versuch bei einem mittel schweren Diabetiker:

Blutzucker mg-%				
nüchtern	$1^1/_2$ St. nach der ersten Zuckergabe	$^1/_2$ St. nach der zweiten Zuckergabe	1 St. nach der zweiten Zuckergabe	2 St. nach der zweiten Zuckergabe
138	257	312	280	200

Der Nüchternblutzucker ist nur mäßig erhöht, die glykämisch Reaktion nach der ersten Zuckergabe aber deutlich verlängert und ver stärkt; $^1/_2$ Stunde nach der zweiten Zuckergabe ist der Blutzucker noch um 55 mg-% höher als vor derselben und steht auch charakteristischer weise noch 1 Stunde nach der zweiten Zuckergabe über dem Wert vor derselben.

Von *Pankreaserkrankungen* konnten folgende Fälle genau unter sucht werden.

Fall 1. M. S., 54jährige Frau, früher immer gesund gewesen, vor 24 Stunden mit krampfartigen, sehr intensiven Schmerzen im Oberbauche akut erkrankt. Erbrechen, Fieber. Aufgenommen am 9. XI. 1926. In der ganzen Oberbauchgegend Muskelspannung und Druckempfindlichkeit. Im Duodenalsafte Streptokokken und Bacterium coli. 23400 Leukocyten. Diastase im Serum schwach vermehrt. Pankreasabbau nach *Abderhalden* stark positiv. Im Harne keine Spontanglykosurie, nach Belastung mit einer einmaligen Gabe von 150 g Dextrose wurden innerhalb von 4 Stunden 1,1 g im Harne ausgeschieden. Da sich der Zustand nicht besserte und die Temperaturen andauernd hochblieben, Operation am 24. XI. 1926 (Hofrat Prof. Dr. *Julius Schnitzler*): Zahlreiche Fettgewebsnekrosen im Netz, doppeltfaustgroße Resistenz hinter dem Magen; nach stumpfer Durchtrennung des Lig. gastrocolicum gelangt man in einen dem Pankreas angehörigen Hohlraum, der über 50 ccm einer eiterähnlichen, mit Krümeln unter-

mengten Flüssigkeit und eine größere Menge Gewebsbröckel enthält. Die histologische Untersuchung der letzteren (Prof. Dr. *Carl Sternberg*) läßt dieselben als vollkommen nekrotisches, hämorrhagisch infarziertes, von kleinen nekrotischen Fettgewebsinseln durchsetztes Pankreasgewebe erkennen. Der Eiter enthält Bact. coli. Der Doppelbelastungsversuch konnte bei der Patientin, die nach 5 Monaten geheilt entlassen werden konnte, im Verlaufe ihrer Krankheit 5mal durchgeführt werden.

Datum	Blutzucker mg-%						
	nüchtern	$1^1/_2$ St. nach der ersten Zuckergabe	$^1/_2$ St.	$^3/_4$ St.	1 St.	$1^1/_2$ St.	2 St.
			nach der zweiten Zuckergabe				
14. XI. 1926	142	228	—	267	—	242	218
19. XII. 1926	94	145	208	—	—	172	156
13. I. 1927	100	168	203	—	164	150	125
21. II. 1927	146	161	232	—	167	—	136
9. V. 1927	114	182	193	—	178	—	125

Die erste Untersuchung, 13 Tage vor der Operation, ergibt einen ausgesprochenen diabetischen, richtiger insulären Typus der Belastungsprobe. Der zweite Versuch, 22 Tage nach der Operation, bei noch leicht subfebrilen Temperaturen angestellt, unterscheidet sich von dem ersten dadurch, daß der Nüchternblutzucker normal ist und die glykämische Reaktion nach der ersten Zuckergabe nur mäßig verlängert ist. Nach der zweiten Zuckergabe steigt jedoch auch in diesem Versuch der Blutzucker neuerdings beträchtlich und langdauernd an, ein Zeichen, daß der Inselapparat noch nicht normal arbeitet. Der dritte Versuch, 25 Tage später angestellt, verhält sich ähnlich wie der zweite, nur ist insofern schon eine gewisse Insulinwirkung zu erkennen, als 1 Stunde nach der zweiten Zuckergabe der Blutzucker bereits zu dem Stande vor derselben zurückgekehrt ist, während in den beiden ersten Versuchen dies auch nach $1^1/_2$ Stunden noch nicht der Fall war. Auch der vierte Versuch, 3 Monate nach der Operation, läßt noch eine Störung der Inselfunktion deutlich erkennen, da auch hier der Blutzucker $^1/_2$ Stunde nach der zweiten Zuckergabe wieder beträchtlich ansteigt, obwohl die glykämische Reaktion nach der ersten Zuckergabe nahezu normal genannt werden kann. Um diese Zeit bestand eine deutliche Fisteleiterung, auf welche vielleicht der erhöhte Nüchternblutzucker bezogen werden kann. Erst im fünften Versuch, mehr als 5 Monate nach der Operation, bleibt der Anstieg des Blutzuckers nach der zweiten Zuckergabe aus. Man kann daher annehmen, daß das Inselgewebe sich um diese Zeit bereits erholt hat. Die verlängerte glykämische Reaktion nach der ersten Zuckergabe muß hier auf andere Momente zurückgeführt werden.

Fall 2. M. W., 62jährige Frau, aufgenommen am 14. VIII. 1927. Vor 2 Tag mit heftigen Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen und Stuhlverhaltung erkran Es bestand Muskelspannung besonders im Oberbauch, subfebrile Temperature keine Glykosurie. Operation am 14. VIII. 1927 (Ass. Dr. *Schey*). Bei Eröffnu des Abdomens durch Medianschnitt entleert sich reichlich hämorrhagische Flüssi keit; zahlreiche Fettgewebsnekrosen im Netz. Das Pankreas ist in toto hämorrh gisch infarziert. Die Gallenblase prall gespannt, verdickt, enthält einen kirsc großen Stein. Abtragung der Gallenblase, Spaltung der Scrosa über dem Pankre und Drainage desselben. Rasche Erholung der Patientin nach der Operatio langdauernde Fisteleiterung. Geheilt entlassen.

Der Doppelbelastungsversuch wurde am 10. IX., demnach 4 Wochen na der Operation, durchgeführt. Um diese Zeit bestand noch starke Wundsekretio

	Blutzucker mg-%			
nüchtern	$1^1/_2$ St. nach der ersten Zuckergabe	$^1/_2$ St.	1 St.	2 St.
		nach der zweiten Zuckergabe		
121	233	267	225	250

Der Verlauf des Versuches ist ganz analog dem bei Fall 1, erst Versuch. Leicht erhöhter Nüchternwert, $1^1/_2$ Stunden nach der erste Zuckergabe beträgt der Blutzucker noch 232 mg-%, demnach star erhöhte und verlängerte glykämische Reaktion. Nach der zweite Zuckergabe neuerlicher Anstieg des Blutzuckers, wobei besonders au fällig ist, daß sich derselbe nach vorübergehender Senkung späte (2 Stunden nach der zweiten Zuckergabe) wieder deutlich erhebt. Wah scheinlich also ganz ungenügende Insulinsekretion.

Fall 3. K. H., 47jähriger Agent. Bei dem Patienten wurde im Jahre 191 wegen Ulcus ventriculi eine Magenresektion (Billroth I) ausgeführt. Patient wa dann bis 1925 beschwerdefrei. Im Sommer 1925 begannen heftige Koliken i Oberbauch, die sich alle 2—3 Wochen wiederholten. Öfters Übelkeiten und E brechen, zuletzt mehr kontinuierliche Schmerzen. Im Epigastrium ein ungefäh kindskopfgroßer, wenig verschieblicher, von der Leber nicht abgrenzbarer Tumo zu tasten, der nach links bis zum linken äußeren Rectusrande, nach unten bi zur Nabelhorizontale reicht. Die Röntgenuntersuchung ergibt, daß der Tumo weder dem Magen noch dem Kolon angehört. Bei der Operation am 13. X. 192 (Hofrat Prof. *Schnitzler*) findet sich eine mit der unteren Leberfläche verwachsen Cyste, aus welcher ca. 1 Liter klare, farblose Flüssigkeit entleert wird, in der Trypsi deutlich nachweisbar ist. Der Patient erholte sich nach der Operation gut un wurde beschwerdefrei entlassen.

Bei einer fast 2 Jahre nach der Operation vorgenommenen Nachuntersuchun war der objektive Befund normal. Der Patient berichtete über sein Wohlbefinden nur war ihm aufgefallen, daß er seit einigen Monaten an starkem Durst leide. I spontan gelassenen Urin war kein Zucker nachweisbar, dagegen schied er bei Doppelbelastungsversuche (2 mal 50 g) 2,2% Zucker aus. Dieser, am 15. IX. 192 angestellte Versuch nahm folgenden Verlauf:

Blutzucker mg-%				
nüchtern	1½ St. nach der ersten Zuckergabe	½ St.	1 St.	2 St.
		nach der zweiten Zuckergabe		
118	143	314	222	111

Der Nüchternblutzucker steht an der oberen Grenze des Normalen, die glykämische Reaktion nach der ersten Zuckergabe ist kaum verlängert, dagegen führt die zweite Zuckergabe zu einem sehr starken Wiederanstieg des Blutzuckers, der auch 1 Stunde nach Einnahme der zweiten Zuckergabe noch sehr deutlich ist.

In diesem Falle besteht also 2 Jahre nach Exstirpation einer Pankreascyste eine Störung der Inselfunktion, die nur im Doppelbelastungsversuche erkennbar wird, denn auch eine neuerliche Kontrolle des Harns bei gemischter Kost ergab keine Zuckerausscheidung. Auffallend ist auch hier wie im 2. und 4. Versuche bei Fall 1 das Mißverhältnis zwischen der normalen Dauer der glykämischen Reaktion nach der ersten Zuckergabe und dem starken Blutzuckeranstieg nach der zweiten Gabe.

Fall 4. M. M., 42jähriger Fleischergehilfe. Aufgenommen am 15. VIII. 1927. In der Vorgeschichte Lues und Malaria tropica. Seit 1919 keine neuerlichen Anfälle. Seit der Malariaerkrankung periodisch auftretende Magenbeschwerden (Druck, Appetitlosigkeit), seit der Kindheit Stuhlverstopfung. 2 Monate vor der jetzigen Spitalsaufnahme begann eine zunehmende Appetitlosigkeit, später Magendrücken und allmählich intensiver werdende Gelbfärbung der Haut und Skleren. Einen Tag vor der Aufnahme bekam Patient kolikartige Schmerzen im Oberbauche, saures Aufstoßen und Erbrechen. Aus dem objektiven Befunde bei der Aufnahme ist hervorzuheben: hochgradig abgemagerter Patient, normale Temperaturen, ikterische Verfärbung der Haut und der Conjunctiva bulbi, grobe bronchitische Geräusche über der Lunge. Das Abdomen nur im Epigastrium und Hypochondrium gespannt, sonst weich. Geringe Druckschmerzhaftigkeit in der Lebergegend bei tiefer Palpation. Im Serum 10 Bilirubineinheiten nach *H. v. d. Bergh.* Im Harne Eiweiß und Zucker negativ, Gallenfarbstoff positiv, Urobilinogen bis 1:256 positiv. Nach Galaktosebelastung (40 g) schied der Patient einmal 0,21 g, ca. 1 Woche später 1,6 g aus. Im Mageninhalt nach Probefrühstück freie Salzsäure 31, Gesamtacidität 45. Röntgenbefund: Nach rechts verlagerter Stierhornmagen, Bulbus duodeni an der Seite der kleinen Kurvatur tief eingezogen.

Wegen andauernder Schmerzen Operation am 27. VIII. 1927 (Hofrat Prof. *Schnitzler*). Mediane Laparotomie. Das Peritoneum injiziert. Bei der Eröffnung desselben entleert sich eine kleine Menge klarer Flüssigkeit. Nach rechts hin sind die Gebilde der Bauchhöhle gegen das Peritoneum parietale adhärent. Beim Abschieben entleeren sich ca. 40 ccm dunkelgelben, übelriechenden Eiters. Bei weiterer Präparation lassen sich die Verhältnisse folgendermaßen klarstellen. Die Gallenblase ist leer, ohne Besonderheiten, an der vorderen Magenwand, nahe dem Pylorus besteht eine innerhalb der Magenwand gelegene Höhle, aus der sich anscheinend der Eiter entleert hatte. Die Höhle kommuniziert nicht mit dem Magen-

inneren, hingegen besteht ca. 2 Fingerbreiten unterhalb des Pylorus an der Vorde wand des Duodenum eine strohhalmdicke Perforation. Ulcus nicht feststellba Patient starb einige Tage nachher.

Es handelt sich also ursprünglich um eine Magenwandphlegmon mit abgesackter peritonealer Eiterung in der Umgebung des Pankrea

Der Doppelbelastungsversuch, welcher am 22. VIII., d. h. vor de Operation, angestellt wurde, hatte folgenden Verlauf:

Blutzucker mg-%				
nüchtern	$1^1/_2$ St. nach der ersten Zuckergabe	$^1/_2$ St.	1 St.	2 St.
		nach der zweiten Zuckergabe		
89	143	267	250	217

Der Ausfall des Versuches ist ganz analog dem im vorhergehende Falle. Wiederum fällt auf, daß die glykämische Reaktion nach de ersten Zuckergabe nur sehr wenig verlängert ist, während nach de zweiten Zuckergabe der Blutzucker neuerlich stark ansteigt. 2 Stunde nach der zweiten Zuckergabe ist die Differenz gegenüber dem We vor dieser Gabe noch größer, als die zwischen dem Werte des Nüchter blutzuckers und dem $1^1/_2$ Stunden nach der ersten Zuckergabe. Di peripankreatische Eiterung, die in diesem Falle bestand, hat also offe bar die Inselfunktion hochgradig geschädigt.

Fall 5. V. E., 64jährige Frau, die vor 6 Jahren eine Gallenblasenentzündun mit Koliken aber ohne Ikterus durchgemacht hatte. Zu Ostern 1927 beka Patientin nach dem Heben einer schweren Last Schmerzen im linken Arme un erbrach am folgenden Tage. Ungefähr eine Woche später bemerkte sie eine Gel färbung der Haut. Es trat dann öfters Brechreiz, starkes Hautjucken und G wichtsabnahme auf. Keine Schmerzen. Am 3. VI. 1927 Aufnahme auf der I. med zinischen Abteilung, von welcher die Patientin am 11. VI. auf die chirurgisc Abteilung transferiert wurde. Bei der am 14. VI. vorgenommenen Operatio (Hofrat Prof. *Schnitzler*) findet sich eine kleine Gallenblase, in derselben ein hase nußgroßes Konkrement, ferner im Ductus choledochus ein bohnengroßes, flottiere des Konkrement. Nach Entfernung der Konkremente gelingt es nicht, vom Chol dochus aus mit einem dicken Instrument die Papille zu passieren. Unter der A nahme eines neoplasmatischen Verschlusses der Papille, wird eine laterale Anast mose zwischen Choledochus und Duodenum angelegt. Die Patientin starb a 5. VII. Die Obduktion ergab eine ausgebreitete Nekrose des Pankreaskörpe und -schwanzes sowie eine Blutung in den Magen-Darmkanal.

Der Doppelbelastungsversuch wurde am 13. VI., einen Tag vor der Operatio durchgeführt.

Der Verlauf der Blutzuckerkurve nach der zweiten Zuckergabe i vom selben Typus, wie wir ihn in den anderen Fällen von Pankrea

erkrankungen gesehen haben. Bemerkenswert ist auch hier die gute Galaktosetoleranz (1,35 g nach 40 g ausgeschieden), ähnlich wie im Falle 4.

Blutzucker mg-%				
nüchtern	1½ St. nach der ersten Zuckergabe	½ St.	1 St.	2 St.
		nach der zweiten Zuckergabe		
142	200	289	260	221

Fall 6. M. D. Anschließend an diese relativ frischen Fälle von Pankreaserkrankungen, sei der Ausfall der Belastungsprobe bei einer Patientin wiedergegeben, welche 1 Jahr vorher wegen einer akuten hämorrhagischen Pankreatitis operiert worden war und sich zur Zeit des Versuches völlig wohl fühlte.

Blutzucker mg-%				
nüchtern	1½ St. nach der ersten Zuckergabe	½ St.	1 St.	2 St.
		nach der zweiten Zuckergabe		
125	156	135	108	92

Der Nüchternblutzucker ist etwas erhöht, die einfache glykämische Reaktion leicht verlängert, der Verlauf der Kurve nach der zweiten Zuckergabe aber ganz normal. Die Inselfunktion ist also wieder völlig hergestellt.

Fall 7. J. D. Mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit kann man ferner annehmen, daß im folgenden Falle das Pankreas affiziert war. Es handelt sich um eine 42 jährige Frau mit chronischem totalen Choledochusverschluß, der sich bei der Operation als durch ein Carcinom des Ductus choledochus bedingt erwies. Es bestanden auch Lebermetastasen, ob das Pankreas vom Carcinom mitergriffen war, ließ sich bei der Operation nicht feststellen. Der Doppelbelastungsversuch verlief jedenfalls ganz ähnlich wie in den Fällen von sichergestellten Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse. Auffällig ist in diesem Falle der niedrige Nüchternwert des Blutzuckers.

Blutzucker mg-%				
nüchtern	1½ St. nach der ersten Zuckergabe	½ St.	1 St.	2 St.
		nach der zweiten Zuckergabe		
79	205	314	325	264

Bei allen hier mitgeteilten Fällen von Pankreaserkrankungen (bi auf den vollständig geheilten Fall 6) ist demnach der Doppelbelastungs versuch, insbesondere sein zweiter, uns hier vorzugsweise interessierende Teil, pathologisch ausgefallen. Mit fortschreitender Besserung de Krankheitsbildes bessert sich auch der Verlauf des Doppelbelastungs versuches, wie Fall 1, der mehrmals untersucht wurde, deutlich erweist Schließlich kann er, wie Fall 6 erkennen läßt, wieder ganz norma werden.

In der Einleitung wurde betont, daß der pathologische Verlauf de Doppelbelastungsversuches nicht ohne weiteres eine Schädigung de Inselapparates beweist, weil ein abnormer Verlauf der Blutzuckerkurv auch dadurch zustande kommen kann, daß insulinantagonistische Ein flüsse die Wirksamkeit des in normalem Maße sezernierten Insulin hemmen. Diese Einschränkung gilt jedoch kaum für die hier ange führten Fälle, bei denen es sich um autoptisch sichergestellte Pankreas affektionen handelt. Es wäre gezwungen, hier andere Faktoren als ein Versagen der Insulinsekretion in der erkrankten Bauchspeicheldrüse für den Versuchsausfall verantwortlich zu machen. Besonders beweisend für eine mangelhafte Insulinsekretion sind jene Fälle, bei denen die glykämische Reaktion nach der ersten Zuckergabe nur sehr wenig ver längert ist, und trotzdem die Kurve nach der zweiten Zuckergabe einen ausgesprochen pathologischen Verlauf nimmt. Würde dieser abnorme Verlauf durch insulinantagonistische Einflüsse bedingt sein, dann wäre nicht zu verstehen, warum der Blutzuckeranstieg nach der ersten Zuckergabe in nahezu normaler Zeit abgelaufen ist.

Diagnostisch wertvoll hat sich der Doppelbelastungsversuch bei Fall 3 erwiesen. Dieser Patient, dessen Pankreaserkrankung anscheinend restlos abgeheilt war, erweckte durch seine anamnestischen Angaben den Verdacht eines durch die Pankreaserkrankung ausgelösten Diabetes. Weder der Urinbefund, noch die Bestimmung des Nüchternblutzuckers, noch der Ausfall des Zuckerbelastungsversuches in der gewöhnlichen Form konnten diesen Verdacht bekräftigen. Der Doppelbelastungs-versuch deckte jedoch eine schwere Funktionsstörung des Inselapparates auf. Vielleicht wird sich in diesem Falle aus dem latenten Diabetes ein manifester entwickeln.

Die folgende Tabelle enthält Untersuchungen bei Patienten mit *Cholethiasis* und *Cholecystitis*, teils mit, teils ohne Ikterus. Die Diagnosen wurden in einem größeren Teile der Fälle durch die Operation sicher-gestellt, bei den nicht operierten waren der Verlauf und Befund so typisch, daß über die Natur der Erkrankung kaum ein Zweifel be-stehen kann.

Bei Betrachtung der Tabelle ergeben sich zwei verschiedene Typen des Versuchsverlaufes. Der eine Typus, welcher durch die Fälle 8, 9,

Fall	Blutzucker mg-%					Anmerkung
	nüchtern	1½ St. nach d. ersten Zuckergabe	1½ St.	1 St.	2 St.	
			nach der zweiten Zuckergabe			
8. V. S.	153	250	310	239	175	nicht operiert, Cholelithiasis mit Ikterus
9. R. S.	107	179	214	243	150	nicht operiert, fieberhafte Cholecystitis und Cholangitis mit langdauerndem Ikterus
10. A. K.	193	302	350	343	314	Cholelithiasis mit chronisch-ulceröser Cholecystitis
11. D. K.	110	175	203	214	143	Cholecystitis chronica
12. R. B.	100	127	164	143	89	Cholelithiasis, in der Galle Streptokokken
13. S. S.	128	222	261	218	150	nicht operiert, Cholelithiasis mit Ikterus
14. J. L.	102	120	160	102	73	nicht operiert, Cholelithiasis mit geringem Ikterus
15. C. H.	100	171	179	180	139	Cholelithiasis mit Ikterus
16. A. V.	102	171	192	170	92	nicht operiert, Cholelithiasis mit geringem Ikterus
17. K. S.	128	270	225	200	181	Choledochusstein mit Ikterus
18. J. B.	86	207	192	171	136	chronische Cholecystitis mit Ikterus
19. A. J.	100	214	193	171	128	chronische Cholecystitis mit Ikterus
20. J. V.	116	150	143	138	116	Cholelithiasis und Choledochuskonkremente
21. M. H.	103	220	246	183	150	chronisch-ulceröse Cholecystitis u. Cholelithiasis mit Ikterus
22. A. T.	128	232	250	214	143	Cholelithiasis mit Ikterus

10 und 11 am deutlichsten repräsentiert wird, zeigt eine unverkennbare Störung des zweiten Kurventeiles; der Blutzucker ist $^1/_2$ Stunde nach der zweiten Zuckergabe höher als vor dieser und zeigt auch weiterhin eine gegen die Norm verminderte Tendenz zum Fallen. Die Kurve ist also analog der bei Pankreasaffektionen oder beim Diabetes.

Besonders deutlich ist der diabetische Verlaufstypus im Falle 10 ausgeprägt. Hier ist auch der Nüchternblutzucker beträchtlich erhöht, ebenso die glykämische Reaktion nach der ersten Zuckergabe deutlich verlängert. Da diese Patientin zur Zeit der Funktionsprüfung, welche ca. 3 Wochen vor der Operation vorgenommen wurde, sowohl während der Zuckerbelastung als auch am Tage vorher Zucker und Aceton ausschied, hielten wir den Fall ursprünglich für einen Diabetes mit einer komplizierenden Cholelithiasis. Erst der weitere Verlauf zeigte, daß es sich nur um die gelegentlich beschriebene seltene transitorische Gly-

kosurie bei Cholelithiasis handelte, denn die Patientin schied spät
während der weiteren Spitalsbeobachtung niemals wieder Zucker au
Auch Nachkontrollen $^1/_2$ Jahr nach der Operation ergaben völli
Zuckerfreiheit des Harnes bei gemischter Kost. Der ausgesproche
diabetische Typus des Doppelbelastungsversuches beweist mit groß
Wahrscheinlichkeit, daß die erwähnte Glykosurie im Cholelithiasi
anfalle einer temporären Insuffizienz des Inselapparates zugeschriebe
werden kann. Inwieweit eine solche hier und in analogen Fällen dur
anatomisch definierbare Veränderungen des Pankreas bedingt war, i
eine Frage, die nicht leicht zu entscheiden ist. Bei der Operation li
sich eine gröbere Veränderung des Pankreas nicht feststellen.

Diesem Falle sehr ähnlich verlief der Versuch im Falle 8.

Der andere Typus wird durch die Fälle 17, 18, 19, 21 und 22 a
reinsten repräsentiert. Ihr Charakteristikum ist die starke Verlängerun
der glykämischen Reaktion nach der ersten Zuckergabe, dagegen ke
weiterer Anstieg, zum Teil sogar rascher Abfall nach der zweiten Zucke
gabe. Besonders betonen möchten wir, daß in diesen Fällen die gl
kämische Reaktion nach der ersten Zuckergabe stärker verlängert is
als in einzelnen Fällen der ersten Gruppe, bei welchen, wie z. B. in de
Fällen 9, 11 und 12, der pathologische Verlauf des zweiten Teiles de
Blutzuckerkurve in einem gewissen Gegensatz zu der fast gar nich
oder nur mäßig verlängerten glykämischen Reaktion steht.

Einzelne Fälle der Tabelle, wie Fall 13, 14, 15 und 16, wären a
Übergangsfälle zwischen beiden Gruppen aufzufassen.

Entsprechend dem in der Einleitung begründeten Standpunk
können wir von den in der zweiten Gruppe zusammengefaßten Fälle
annehmen, daß ihr Inselapparat normal funktioniert. Berücksichtig
man weiter die bei den Pankreaserkrankungen gemachten Erfahrunge
daß die Funktion des Inselorgans offenbar sehr leicht Schaden leide
wenn in der Bauchspeigeldrüse oder deren unmittelbaren Umgebun
(vgl. den Fall von peripankreatischem Absceß) sich pathologische Pro
zesse abspielen, so kann man wohl mit großer Wahrscheinlichkeit an
nehmen, daß bei dieser Gruppe von Erkrankungen der Gallenwege mi
guter Inselfunktion das Pankreas nicht mitaffiziert ist. Bei der erste
Gruppe mit abnormem Verlaufe des Doppelbelastungsversuches is
allerdings aus den angeführten Gründen der Rückschluß auf eine Mit
erkrankung der Bauchspeicheldrüse unsicher. Doch spricht wenigsten
in den Fällen der Gruppe, bei welchen die glykämische Reaktion nac
der ersten Zuckergabe nur wenig verlängert ist, nach der zweiten Zucker
gabe aber ausgesprochen pathologisch verläuft, eine gewisse Wahr-
scheinlichkeit dafür, daß bei ihnen das Pankreas mitaffiziert ist. Jeden-
falls gibt der Doppelbelastungsversuch mit normalem Ausfall di
Möglichkeit, den durch andere Umstände geweckten Verdacht auf ein

Pankreaserkrankung zu widerlegen. Wir hatten Gelegenheit, dies im folgenden Falle zu erproben (Fall 20).

Es handelte sich um eine 32jährige Frau mit Gallensteinanamnese. Am Tage der Spitalsaufnahme akut erkrankt mit heftigen Schmerzen im Oberbauch, vorzugsweise gegen die linke Schulter ausstrahlend, Muskelspannung im Epigastrium und Erbrechen. Eingeliefert unter dem Verdachte einer Ulcus- oder Gallenblasenperforation. Schwerstes Krankheitsbild, Muskelspannung besonders im Oberbauche. Der klinisch ausgesprochene Verdacht auf eine akute Erkrankung der Bauchspeicheldrüse wurde durch den Befund einer hochgradigen Diastasevermehrung im Serum $d\frac{38^\circ}{30\,\text{Min.}} = 1024$ gestützt. Der aus der Tabelle ersichtliche Ausfall des Doppelbelastungsversuches (Fall 20) ergab wohl eine geringere Verlängerung der glykämischen Reaktion nach der ersten Zuckergabe, aber einen normalen Verlauf des Doppelbelastungsversuches. Das sprach gegen eine Mitbeteiligung des Pankreas, und die am nächsten Tage vorgenommene Operation (*Schnitzler*) bestätigte dies. Es fanden sich Steine in der Gallenblase, kleine Konkremente und Mörtel im Choledochus. Dagegen zeigte das Pankreas, welches vom Operateur so genau wie möglich inspiziert wurde, äußerlich keinerlei pathologische Veränderungen, ebenso fehlten Fettgewebsnekrosen.

Der Doppelbelastungsversuch ist freilich in der Form, in der er hier angewendet wurde, eine relativ unbequeme Methode, die sich wohl nur ausnahmsweise für differentialdiagnostische Zwecke heranziehen läßt. Bestätigt es sich jedoch weiterhin, daß sie zum Ausschlusse einer Pankreaserkrankung verwendet werden kann, so würde sich wohl die Möglichkeit bieten, sie zu vereinfachen und damit praktischen Zwecken dienstbar zu machen.

Zusammenfassung.

Bei einer Reihe autoptisch verifizierten Pankreaserkrankungen ergab sich eine deutliche Störung des Doppelbelastungsversuches derart, daß die Kurve nach der zweiten Zuckergabe neuerdings stark ansteigt und verzögert abfällt. Mit fortschreitender Besserung der Krankheit nähert sich auch der Verlauf des Versuches normalen Verhältnissen. Der Ausfall der Versuche bei Erkrankungen der Leber und der Gallenwege ergab in einem Teile der Fälle einen normalen Verlauf, während er bei einer zweiten Gruppe deutlich gestört war. Bei der Gruppe mit normalem Verlaufe kann daher eine Miterkrankung der Bauchspeicheldrüse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, wogegen es bei den Fällen mit pathologischem Verlaufe offen bleiben muß, ob dieser durch eine gleichzeitige Pankreasaffektion oder durch andere

Umstände (Überwiegen insulinantagonistischer Faktoren) bedingt ist
Die Möglichkeit, durch den Versuch eine Erkrankung des Pankrea
auszuschließen, wurde in einem klinisch auf Pankreatitis verdächtiger
Falle mit Erfolg verwertet.

Zwischen dem Verlaufe der Blutzuckerkurven nach der ersten und
nach der zweiten Zuckerbelastung besteht in manchen Fällen eine
deutliche Dissoziation, und zwar sowohl bei Pankreaserkrankungen al
auch bei Erkrankungen der Leber* und Gallenwege. Es kann die glyk
ämische Reaktion nach der ersten Zuckergabe nur wenig verlänger
sein und trotzdem die Kurve nach der zweiten Zuckergabe patho
logisch verlaufen. Aber auch das umgekehrte Verhalten wird be
obachtet. Diese Dissoziation wird von besonderem Interesse für di
Theorie der glykämischen Reaktion. Sie zeigt, daß für den Verlauf de
Blutzuckerkurve nach Zuckerbelastung noch andere Faktoren von Be
deutung sein müssen als die Insulinsekretion. Es wäre sonst kaum ver
ständlich, daß es Fälle gibt, bei denen nach dem Ausfalle des Doppel
belastungsversuches eine Schädigung der Insulinsekretion angenommen
werden muß und die glykämische Reaktion nach der ersten Zuckergabe
trotzdem nur sehr wenig verlängert ist. Nach neueren Untersuchungen
von *Leo Pollak*[9] ist die Form der alimentären Blutzuckerkurve insbe
sondere von der vegetativen Steuerung der Leberfunktion abhängig
Auf Störungen dieser Steuerung dürfte es zurückzuführen sein, wenn
bei manchen Erkrankungen der Gallenwege die glykämische Reaktion
nach einfacher Zuckergabe hochgradig verlängert ist.

Literatur.

[1] *Popper* und *Selinger*, Wien. klin. Wochenschr. 1928, Nr. 6. — [2] *Depisch* und *Hasenöhrl*, Klin. Wochenschr. **5**, 43. 1926. — [3] *Bang*, Der Blutzucker. 1913. — [4] *Boe*, Biochem. Zeitschr. **58**, 106. 1914. — [5] *Hamman* und *Hirschman*, Bull. o the Johns Hopkins hosp. **30**, 306. 1919. — [6] *Staub*, Zeitschr. f. klin. Med. **93**, 8 u. 123. 1922. — [7] *Traugott*, Klin. Wochenschr. **1**, 892. 1922; Verhandl. d. 33. Kongr f. inn. Med. 1921; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **31**, 282. 1923. — [8] *Staub*, Zeitschr f. klin. Med. **104**, 587. 1926. — [9] *Pollak, L.*, Klin. Wochenschr. **6**, 1942. 1927

---

* Die gleiche Dissoziation wurde auch bei einzelnen Fällen von Icterus ca tarrhalis beobachtet. Über den Ausfall des Doppelbelastungsversuches bei diese und anderen Parenchymerkrankungen der Leber sowie über seine Beziehungen zur Galaktosetoleranz werden wir später in Gemeinschaft mit *Leo Pollak* be richten.

(Aus der Medizinischen Abteilung des städtischen Krankenhauses Allerheiligen, Breslau. — Primärarzt: Prof. Dr. *Ercklentz.*)

Weitere Beiträge zur Spätlues der Knochen und Gelenke.

Von
Walther Steinbrinck,
Oberarzt.

Mit 16 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 9. Februar 1928.*)

Nachdem ich in einem der vorigen Hefte dieser Zeitschrift etliche Beobachtungen von Spätlues der Knochen und Gelenke schildern konnte, möchte ich aus unserem reichen Material noch einige Beiträge liefern, die Interesse verdienen.

Seit wir darauf achten, finden wir luetische Veränderungen des Os naviculare mit Plattfußbildung, gelegentlich unter den Erscheinungen eines entzündlichen Plattfußes, gar nicht so selten.

So z. B. atypisch bei dem etwa 40jährigen athletischen Patienten, der wegen einer cerebrospinalen und Aortenlues in Behandlung war. Mit Krisen und Gürtelschmerzen, Bäcker. Infektion vor 11 Jahren, 2 Kuren. Blut: WaR. negativ, Liquor-WaR. ? Goldsol +, Zellvermehrung 10—15 Lymphocyten. Schmerzen in beiden Fußgelenken seit 1 Jahr mit deutlicher Senkfußbildung (Bäckerbeine). Röntgenologisch erscheint die Vorderfläche des Talus etwas aufgebogen, das Os naviculare schmal, so daß ein breiter Spalt zwischen ihm und den Mittelfußknochen klaffte.

Besserung nach endo-lumbal durchgeführter Kur (Abb. 1).

Johanna Mich., 50 Jahre, *3 Aborte, 2 Geburten.* 1913 luetische Infektion, daraufhin und *1914 mehrere Kuren.* Letzte Kur 1918 unvollständig, weil nicht vertragen. *Anfang 1919 Beginn der Gelenkschwellungen* an beiden Händen und Ellenbogen, langsam zunehmend, *ohne Schmerzen.*

Des weiteren stellten sich Rückenschmerzen, Atembeschwerden und vom Essen unabhängiges Erbrechen ein (*Krisen*).

Klinisch: Klassisches Bild der Tabes, WaR. im Blut und Liquor positiv. *Beide Ellenbogen sind spindelförmig aufgetrieben,* rechts stärker als links, die Verdickung ist vorzugsweise bedingt durch Muskelverschiebungen, deren Ansatzpunkte dem Ellenbogengelenk genähert scheinen.

Röntgenbefund des rechten Ellenbogens: Deutliche Aufrauhung der Gelenkflächen mit Randwulstbildung und abgesprengten Knochenteilchen. Fleckige Atrophie am Olecranon (Abb. 2).



Abb. 1.



Abb. 2.



Abb. 3.

Die *Handgelenke* liegen nach Art eines *Schlottergelenkes* in weiter Kapsel. Die Hand selbst ist gegenüber dem Unterarm *bajonettförmig abgeknickt*, die Handwurzelknochen liegen vor den an sich verdickten Unterarmknochenenden. Die Veränderungen sind rechts stärker als links. Subluxation des Daumengelenkes. Irgendwelche besondere Inanspruchnahme durch traumatische Schädigung spielt hier keine Rolle.



Abb. 4.

Röntgen: Das distale Ende der Unterarmknochen ist verdickt und *faserig* zerstört. Dazu zeigen sich einige *Aufhellungen* und Randwulstbildungen. Bei der Aufnahme dorsal-volar verschwinden die Mittelhandknochen hinter den Unterarmknochen, bei der seitlichen Aufnahme zeigen sich die *Handwurzelknochen* zu einer *unförmigen Masse zusammengeballt* und nach vorn vor den Unterarmknochen verlagert (Abb. 3 u. 4).

Bemerkenswert ist auch hier einmal das symmetrische Auftreten, sodann aber das Befallensein lediglich der oberen Extremitäten, obwohl irgendwelche Sonderleistungen nicht in Frage kommen.

Karl Iss., 32 Jahre. Wegen Beschwerden nach G. E. in Behandlun Mehr als Nebenbefund zeigt sich eine erst in den letzten Monaten aufgetreter starke Verdickung des linken Oberschenkels (3 cm). Röntgenologisch ist der linl Oberschenkelknochen in der Mitte etwa aufgetrieben, die Corticalis verdickt, d Schaft etwas nach außen verbogen. Keine Periostverdickungen, keine lokal Aufhellungen (Abb. 5).

Kurve 1. (Zu Fall Elfriede Link.)

Irgendwelche Anzeichen für Lues fehle doch scheint es wahrscheinlich, daß wir hier mit einer Osteosklerose spezifisch Art zu tun haben.



Abb. 5.

Elfriede Link, 27 Jahre, fieberhafte Polyarthritis.

Infektion mit 21 Jahren. Daraufhin *eine kombinierte Kur.* 1924 *2. Kur.* WaR. nachher negativ.

5 Tage vor der Aufnahme Schmerzen in allen Gliedern, die am nächsten Tag sich auf rechten Ellenbogen und linkes Daumengelenk beschränken, mit *Schwellung und Rötung; Fieber bis 38,5°.* Diese Erscheinungen gehen nahezu völlig zurück, gleichzeitig treten erhebliche, gleichartige *Veränderungen im rechten Fußgelenk auf.* Die Schmerzen sind *besonders nachts,* so daß sie vor Schmerz wach wird. Bei der Aufnahme im Krankenhaus sind die inneren Organe o. B. Beiderseits kleine



Abb. 6. Abb. 7.

harte, indolente Leistendrüsen. *Temperaturen schwanken zwischen 37,2 und 38°* (siehe Kurve). Das *rechte Fußgelenk* ist *gerötet, geschwollen, heiß und schmerzhaft. Salicyl bleibt ohne Erfolg.* WaR. und Hilfsuntersuchungen ++.

17. V. *1. Röntgenaufnahme* (Abb. 6): Auffallende *fleckige Zeichnung* der peripheren *Fußwurzelknochen.* Nach *lokaler* Quecksilberbehandlung und zunächst 3 Spritzen *N.S.*, insgesamt 0,75 tritt erhebliche Zunahme der Beschwerden und der objektiven Erscheinungen, starke Schwellung und Rötung, im Sinne einer *Herdreaktion* auf. Bei weiterer Behandlung Entfieberung und stetig zunehmende Besserung mit Ausbildung eines Senkfußes.

24. V. *2. Röntgenaufnahme:* Im *Augenblick der Herdreaktion:* An der *Oberfläche des Os naviculare* unregelmäßige Begrenzung und rundlicher *lochartiger Defekt.* Im übrigen mäßige Atrophie mit unregelmäßigen, angedeuteten Konsumptionsherden (Abb. 7).



Abb. 8.



Abb. 9.



Abb. 10.

14. VI. *3. Röntgenaufnahme*, bei *weitgehender, allgemeiner Besserung.* Nach 2,85 Neo und 11 ccm Bismogenol: Der *Defekt* ist bis auf geringe *Reste verschwunden*, die Knochenzeichnung nähert sich der Norm.

16. VII. *4. Röntgenaufnahme:* Der Herd *fast völlig verschwunden*, leicht unscharfe Begrenzung und fleckige Zeichnung der vorderen Fußwurzelknochen. Die Kur ist beendet mit insgesamt 5,1 N.S., 21 ccm Bismogenol WaR. ? S.G. ++. M. + ? (Abb. 9.)

Der Fuß ist bis auf leichte Senkfußbildung ohne jede Besonderheit.

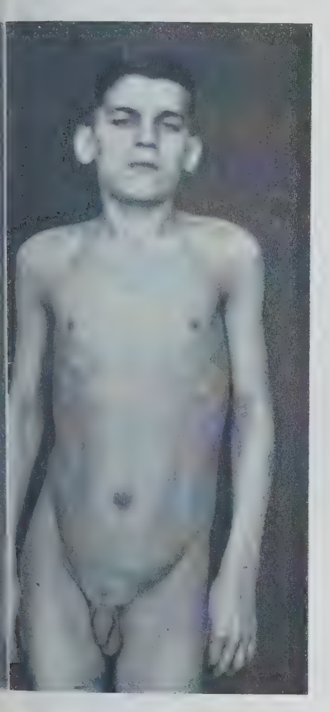


Abb. 11.

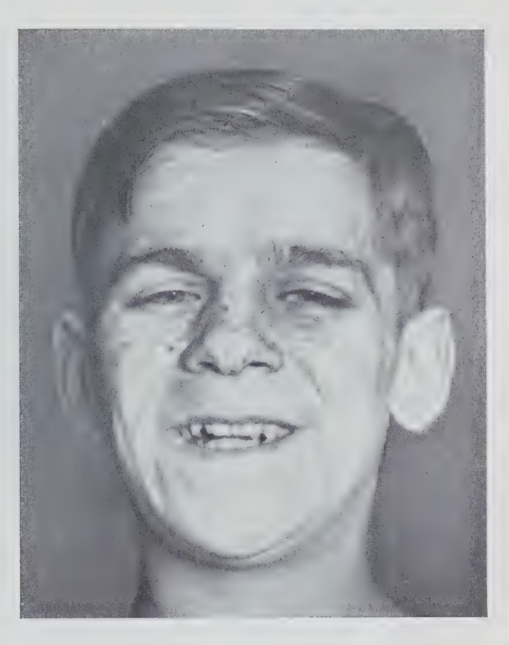


Abb. 12.

Die gleichzeitig klinisch und röntgenologisch beobachtete und darstellbare Herdreaktion scheint uns hier besonders wertvoll.

Meis. Der 60jährige Patient kommt aus der Privatklinik von Herrn Prof. *Ercklentz*, der mir den klinischen Befund sowie das Röntgenbild freundlichst zur Verfügung stellte.

Seit Mitte 1927 klagt er über Beschwerden im Sinne einer Angina pectoris. Diese führten ihn zum Arzt. Es fand sich eine Aortitis incipiens. Blut: WaR. negativ. In den letzten Monaten erst klagte er über gewisse, *schmerzlose* Behinderung beim Gehen, derart, daß die Beine schlecht gespreizt werden können und Schmerzen in der rechten Leistengegend. Die äußere Untersuchung stellt außer leichter Behinderung der Abduktion keine wesentlichen Veränderungen fest. Um so überraschender ist das Röntgenbild, das schwere, deformierende Veränderungen beider Pfannen- und Oberschenkelköpfe mit Aufhellungen darin zeigt. Gerade dies

ist aber charakteristisch, schwerste Veränderungen bei geringen, subjektiven B
schwerden. Eine Infektion war in jungen Jahren erfolgt. Ihr folgten mehrfac
Kuren. Dann stets gesund und beschwerdefrei (Abb. 10).

H. Mül., 13 Jahre. Stets gesund, in der Schule gut mitgekommen. Novemb
und Dezember 1927 Fall aufs linke Knie beim Eislaufen. Ende Dezember Schw
lung erst des linken, dann auch des rechten Knies mit dumpfen Schmerzen, d
Auftreten fast unmöglich machen und Bewegungen behindern.

Von der chirurgischen Abteilung überwiesen (Abb. 11 u. 12).

Befund: Facies degenerativa, etwas deformierte, aber uncharakteristisc
Zähne (Abb. 12a)[1]. Gute Intelligenz. *Temperatur bis 38,4 und 39°* (siehe Kurv



Abb. 12 a.

Keinerlei Zeichen für kongenitale Lues. Augenhintergrund zeigt beidersei
rechts > links deutlich periphere Chorioretinitis.

Beide Kniegelenke verdickt durch Erguß links > rechts (3 cm).

Epiphysengegenden der Röhrenknochen äußerlich o. B.

Röntgen. *Linkes Knie:* Bis auf erweiterten Gelenkspalt keine Besonderheite
(Abb. 13 u. 14).

Linkes Fußgelenk: Epiphysenlinien ohne wesentliche Besonderheiten.

Blut: WaR. +. Kniepunktat links: Normale Synovialflüssigkeit. WaR. +

Blutbild bis auf einzelne Türksche Reizformen keine Besonderheiten.

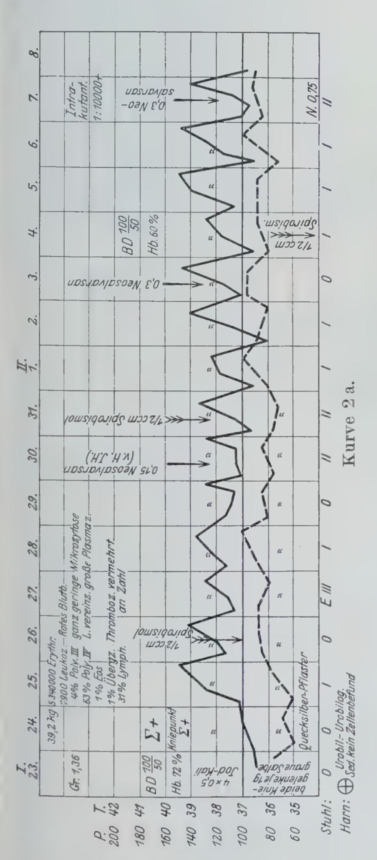
---

[1] Was die Form der Zähne betrifft, so bieten sie lediglich eine uncharakteri
stische Deformation bzw. Degeneration. Doch lehren uns unsere Erfahrunge
— wie auch die neuere Literatur — daß die Hutchinson-Formen nicht imme
nachweisbar und pathognomonisch sein müssen. Besonders wird auf gewiss
Formveränderungen — Unterentwicklung — der ersten Prämolaren hingewiesen
die auch uns häufig einen Hinweis auf die Diagnose „kongenitale" Lues gaben
Sodann aber ist zu sagen, daß auch das Milchgebiß häufig schon mehr oder wenige
ausgeprägte Veränderungen aufweisen kann, von leichteren Schmelzdefekten un
Mißbildungen bis zu völlig unterentwickelten, rudimentären Zahnformen (vg
auch *Wimberger*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **43**, H. 4—5).

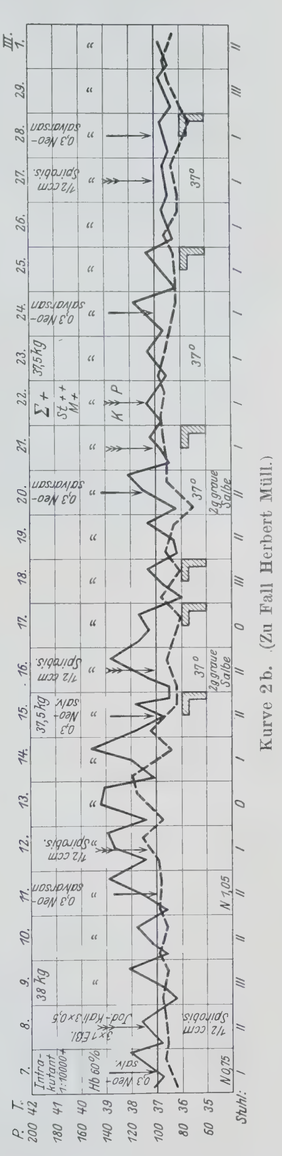
Wir haben also hier eine durch einseitiges Trauma provozierte, symetrische Kniegelenkentzündung (Synovitis) vor uns.

Therapie: Hg. Pflaster. Spirobismol. — Im weit. Verlauf Neo-Salv.

Unter konsequenter Weiterbehandlung fällt das Fieber auf normale Temperaturen, die WaR. im Kniepunktat wird negativ, der Blut-Wa. bleibt noch positiv nach insgesamt 1,65 Neosalvarsan, die Gelenkschwellungen gehen wesentlich zurück, sind jedoch noch nicht ganz geschwunden. Die Behandlung wird noch weiter fortgesetzt.



Kurve 2 a.



Kurve 2 b. (Zu Fall Herbert Müll.)

Josef Goth., 62 Jahre, sucht das Krankenhaus wegen „Schwindelanfällen“ auf. Es wird ihm oft schwarz vor den Augen (seit 14 Tagen). *Gonokokkeninfektion vor 20 Jahren.* Lues nicht festgestellt. Nie behandelt. Wie so häufig, kombiniert sich eine frische Gc. mit unerkannter oder unerkennbarer Lues.

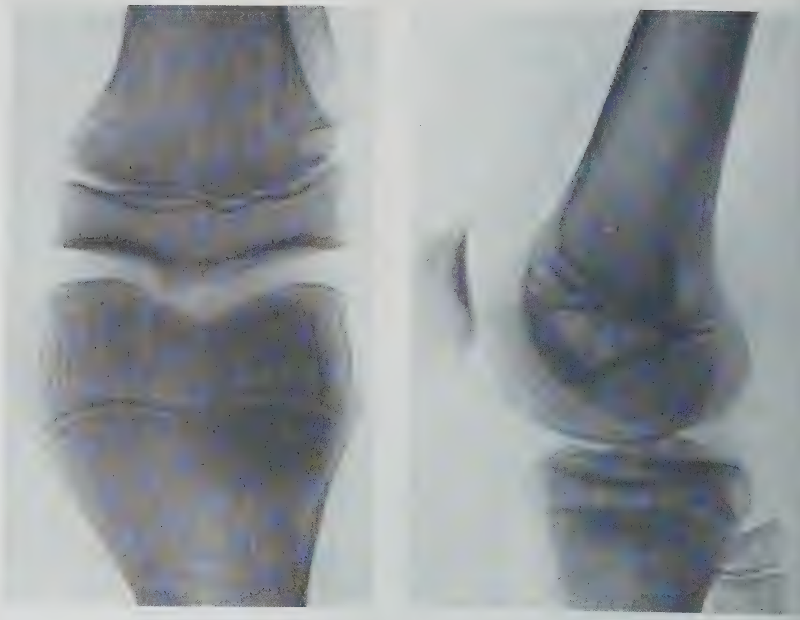


Abb. 13 a. Abb. 13 b.



Abb. 14.

Vor 25 Jahren Sturz von der Leiter auf das Genick; ohne ernstere Folgen zunächst.

Seit *20 Jahren*, bald nach der Infektion, zunehmende Versteifung der Wirbelsäule.

Alkohol-Nicotin-Abusus zugegeben.

Sonst stets gesund.

Fahle blasse Gesichtsfarbe der alten Luetiker.

Pupillen L. und C., starr. Sonstiges Nervensystem o. B.

Kyphose der Hals- und oberen Brustwirbelsäule.

Herz: Aortitis incipiens mit Herzunregelmäßigkeit, mit Erweiterung des Truncus anonym.

Blutdruck 205/100. Gefäße sehr verhärtet.

Leber 2 Querfinger verbreitert.

Sonst innere Organe o. B.

Blut: WaR. +. S.-G. ++++. St. +++. M. +.

Liquor: WaR. +. 0,1—0,5. 15—20 Lymphocyten.

Angedeutete Mastixzacke.

Röntgenologisch zeigen sich an den Wirbeln der unteren Hals- und oberen Brustwirbelsäule deutliche Randwulstbildung, zum Teil mit knöcherner Brückenbildung. Zwischenwirbelgrenzen zum Teil zackig.

Es handelt sich also um eine Spondylitis deformans, die wohl traumatisch ausgelöst, aber wahrscheinlich durch die Lues besonders begünstigt wurde. Wie so oft das Trauma oder sonstige Organschädigung dem Auswirken der Lues den Boden bereitet (z. B. Säuferleber-Leberlues).

Intensive Beschäftigung mit den klinischen Manifestationen der Syphilis zeigt nur immer wieder die ungeheure Vielgestaltigkeit der Bilder und lehrt uns vielfach aus Kleinigkeiten, Sonderbeobachtungen, manchmal nur mehr als „Blickdiagnose", dem so aufgenommenen Verdachtsfaden weiter zu folgen und schließlich das Gesamtbild als luetisch bedingt oder mitbedingt zu enthüllen. Immer wieder gilt nur der meinem 1. Bericht vorangestellte Satz: „In dubiis suspice luem".

Dem eben so oft zitierten Satz: „Omnis Sysphiliticus mendax" muß dagegen — wie schon von anderer Seite betont — schon aus Gerechtigkeit für die Patienten entgegengetreten werden. Die symptomlose Infektion kann Jahre, selbst Jahrzehnte, auch symptomlos oder -arm bleiben, vom Patienten nur geahnt und doch schließlich dem intensiven Suchen und dem kundigen Auge des Arztes erkennbar werden.

(Aus der Therapeutischen Abteilung und der Prosektur des Dostojewski-Kranke
hauses zu Moskau.

Ein Fall von primärem Endotheliom des Pericardiums.

Von
Dr. J. N. Sebastianoff und **Dr. S. G. Winogradoff.**

Mit 1 Textabbildung.

(*Eingegangen am 4. Februar 1928.*)

Primäre bösartige Geschwülste des Perikardiums werden als groß
Seltenheit betrachtet. *Kaufmann* kann in seinem Lehrbuch (1922
abgesehen von mehreren Fällen gutartiger Geschwülste, nur 3 Fäl
eines primären Sarkoms des Perikardiums (*Drysdal, Kaak, Tobiese*
und 1 Fall von primärem Carcinom (*Dietrich*) erwähnen.

Bei *Tobiesen* (1912) finden wir außer der Beschreibung seines Fall
die Zusammenstellung weiterer 7 Fälle von primären Geschwülsten d
Herzbeutels, von denen die Fälle von *Broadbent, Schöppler, Guarnie*
und *Hektoen* primäre Sarkome darstellen, *Recktenbachers* Fall ein Angi
sarkom ist. Für die 2 Fälle von *Huchard* und *Liborius* sei seines E
achtens das primäre Entstehen der Geschwulst nicht nachgewiese
In der russischen Literatur haben wir keinen Fall von primärer G
schwulst des Pericardiums gefunden.

E. M. Ulianoff, 36 Jahre alt, Metallarbeiter. Am 8. XII. 1926 mit stark
Atemnot, Cyanose, Ödemen an beiden Beinen und am Körper ins Krankenha
aufgenommen.

Familienanamnese: Vater ist an einer akuten Erkrankung gestorben. Mutt
gesund.

Eigenanamnese: Als Kind immer gesund. War Soldat. Im 29. Lebensjah
Flecktyphus. Mit 35 Jahren (1925) wegen rechtsseitiger eitriger Brustfellentzü
dung operiert. Seit Januar 1926 wieder gesund.

Jetzige Erkrankung: Bis zum Herbst 1926 nur geringe Atemnot, Herzklopf
bei angestrengten Bewegungen und vorübergehende Ödeme an den Beinen. I
den letzten 2 Monaten hat sich der Zustand des Patienten soweit verschlimmer
daß er sich gezwungen fühlte, dauernd im Bett zu liegen. Atemnot und Ödem
an den Beinen nahmen zu, es traten Ödeme am Körper auf. Patient konsultier
mehrere Ärzte; es trat keine Besserung ein.

Befund: Regelmäßig gebauter, mittelgroßer Mann in gutem Ernährung
zustand. Ausgesprochene Cyanose der Haut und der Schleimhäute am ganz
Körper, besonders stark im Gesicht und an den Extremitäten. Ödeme an d
Extremitäten, besonders stark am rechten Arm und am Rumpf. Ascites. D
Hautvenen der oberen Körperhälfte und am Halse geschwollen. Die Stauung wi

während der Exspiration stärker. In der rechten Axillarlinie hinten eine Narbe (Operation und Rippenresektion).

Schlechter Appetit, häufiges Aufstoßen. Schmerzen und Druckgefühl in der Magengegend. Obstipation. Bauchdecken mäßig gespannt, bei Palpation leicht druckempfindlich. Ascites, der bei senkrechter Haltung des Patienten bis zur Nabelhöhe reicht. Leber vergrößert; etwa 10 cm unter dem Rippenbogen läßt sich in der rechten Mamillarlinie der sehr harte, glatte, unempfindliche Leberrand deutlich tasten. Gallenblase und Milz nicht fühlbar.

Thorax: Schmerzen in der linken Brusthälfte. Starke Atemnot auch im Ruhezustand.

Die Lage des Patienten ist eine gezwungene. Liegen kann er nicht, meist sitzend, weniger auf dem Rücken liegend, hustet Patient andauernd. Auswurf schleimig-serös mit geringen Beimengungen von Blut. Perkutorisch findet man vorne rechts von der 5. Rippe an und hinten unter dem Schulterblatt starke Dämpfung. Links vorne Dämpfung von der 4. Rippe ab bis zur Herzgegend, wo sie in die Dämpfung des Herzens übergeht. Links hinten beginnt die Dämpfung am Angulus scapulae. Auskultatorisch verschärftes Expirium in den Lungenspitzen. Im Gebiete der Dämpfung an beiden Seiten stark abgeschwächtes Atmen.

Von seiten des Blutkreislaufs beständiges Herzklopfen, sowohl bei Bewegungen als auch im Ruhezustand. Die linke Herzgrenze läßt sich perkutorisch wegen der Dämpfung über der Lunge nicht feststellen. Die rechte Grenze liegt 2 cm rechts vom Brustbein. Die Gefäßgrenzen sind erweitert, bis ca. 8 cm. Arterien weich, Puls nur eben palpabel. Starke Tachykardie.

Wasserlassen schmerzlos. Urin: Starker Niederschlag von Uraten. Spezifisches Gewicht 1025. Reaktion sauer. Eiweiß 0,2%. Zucker negativ. Urobilin +.

Blutbild: Hämoglobin 60%. Erythrocyten 5500500. Leukocyten 11000. Leukocytenformel: Neutrophile 92%, davon Jugendliche 2%, Stabkernige 3%, Segmentkernige 77%. Lymphocyten 10%.

Röntgen: Erweiterung der Herzgrenzen beiderseits, insbesondere nach links. Die Konturen des Herzens erscheinen verdoppelt. Die linke Grenze des Herzschattens fließt zusammen mit dem Schatten, der das linke untere Lungenfeld bedeckt.

Temperatur während der Behandlung im Krankenhause zwischen 37,6° und 36,6°.

Die Diagnose schwankte zwischen Mediastinaltumor und exsudativer Perikarditis, wobei Ödeme, Ascites, Lebervergrößerung und Flüssigkeitsansammlung in der Pleurahöhle als Stauungserscheinungen betrachtet wurden.

Das Allgemeinbefinden des Kranken verschlimmerte sich jedoch mit jedem Tage. Die Atemnot nahm zu, Diurese war gering. Bei einer Menge von 750 ccm aufgenommener Flüssigkeit wurden nur 400—450 ccm ausgeschieden. Das Ödem des rechten Armes nahm stark zu.

13. XII. Als bei der Röntgendurchleuchtung die doppelten Herzkonturen und der breite Schatten entsprechend dem Herzen und der Dämpfung über der linken Lunge festgestellt wurden, ferner, da der Zustand des Kranken fortlaufend bedrohlich war, wurde eine Probepunktion vorgenommen. Die außerhalb der Mamilla ausgeführte Punktion ergab eine trübe seröse Flüssigkeit. Es wurden 500 ccm der Flüssigkeit abgelassen. Die Analyse der gewonnenen Flüssigkeit ergab: Spezifisches Gewicht 1010; Eiweiß 2%; im Sediment Erythrocyten, Lymphocyten, Neutrophile (im Verhältnis von 1:3). Vereinzelte Endothelzellen.

Am nächsten Tage fühlte sich der Kranke etwas besser. Die Atemnot wurde geringer. Man konnte nun den Durchmesser des Herzens perkutorisch feststellen. Er war etwa 20 cm. Der Puls blieb jedoch sehr schwach, nur eben fühlbar.

Etwas erstaunlich war der bluthaltige Auswurf und das Auftreten eines sub
cutanen Emphysems an der Brust in der Punktionsgegend. Man war geneigt, da
Emphysem durch Lufteintritt von außen in das Unterhautgewebe und den blutige
Auswurf durch einen Infarkt zu erklären.

15. XII. Durch eine an derselben Stelle ausgeführte 2. Punktion wurde
1300 ccm einer trüben serösen Flüssigkeit mit Beimengung von Blut gewonnen
Die Gesamtmenge der entleerten Flüssigkeit war sehr hoch (1800 ccm). Ma
fand sich aber damit ab, daß in der Literatur Angaben über solche große Flüssig
keitsmengen bei Perikarditiden bestehen.

16. XII. Der Zustand des Kranken verschlimmerte sich immer mehr. Übe
beiden Lungen traten sehr viel knackende Geräusche auf. Der Auswurf wurd
blutig-serös. Temperatur 36,3°. Puls nicht fühlbar. Starke Atemnot. 1 Uh
20 Minuten Exitus.

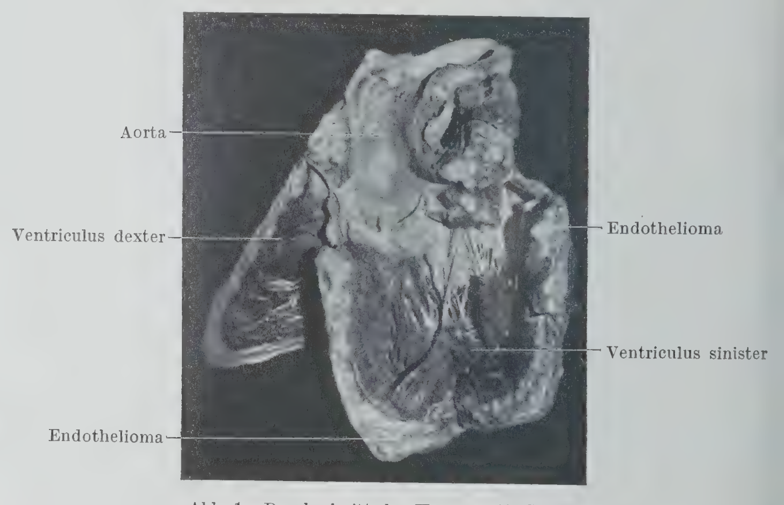


Abb. 1. Durchschnitt des Herzens; $^1/_4$ Größe.

Sektion am 16. XII. 1926 (Prosektor *A. J. Saborowsky* und Dr. *S. G. Winogradoff*): Ergebnis der Sektion: Männliche Leiche von regelmäßigem Körperbau und mäßigem Ernährungszustand. Haut und Schleimhäute blaß. Auf der rechten Seite der Brust eine Narbe entsprechend einer Rippenresektion. Ödemerscheinungen an den Extremitäten.

In der Bauchhöhle ungefähr 2 Liter seröse Flüssigkeit. Das Zwerchfell steht rechts im 5. Intercostalraum, links in der Höhe des Rippenbogens. Die rechte Hälfte des Perikardiums bis zum Septum ventriculorum ist fest mit der hinteren Seite des Brustbeins und der Rippen verwachsen. Die rechte Pleurahöhle ist vollkommen obliteriert. Die linke enthält ungefähr 1800 ccm einer trüben, serösfibrinös blutigen Flüssigkeit. Die Pleura des unteren Lappens der linken Lunge und die äußere Oberfläche des Perikardiums des linken Herzens sind mit rötlichen, fibrinösen Auflagerungen bedeckt. Die Spitze des Herzens befindet sich beim Öffnen des Brustkorbs an der Knochenknorpelgrenze der 6. Rippe. Die rechte Grenze des Herzens läßt sich wegen der festen Verwachsungen nicht genau feststellen. Das aus den Verwachsungen freigelegte Herz mißt $12 \times 13 \times 10$ cm. Die Oberfläche des Herzens ist höckerig, besonders an der hinteren Seite, wo

einzelne Erhebungen bis 1,5 cm im Durchmesser erreichen. Die Höhle des Perikardiums ist bis zu den Verzweigungen der großen Gefäße gänzlich obliteriert. Die obliterierende Hülle mißt im Durchmesser an der Herzspitze 1—2 cm; am rechten Herzen 0,5—1,5 cm. An der Schnittfläche weist die Hülle weißlichgelbe, fast knorpelharte Wucherungen auf mit einem deutlich ausgesprochenen, faserig knotenartigen Bau. Die aus dem Herzen kommenden großen Gefäße sind auch von knotenartigen Massen derselben Neubildung umwachsen und merklich verengt. Der Umfang der Aorte ist unter den Semilunarklappen 5 cm. In der V. cava sup. befinden sich lockere, fibrinöse Gerinnsel. Der Herzmuskel ist von bräunlicher Farbe und normal dick. Der Klappenapparat, ausgenommen den linken Abschnitt des fibrösen Ringes der Valvula bicuspidalis, der bis zum Durchmesser von 8 mm durch die aus dem Perikardium hineinwachsende Masse verdickt ist, weist keine weiteren Veränderungen auf. Die mediastinalen, periaortalen und bronchialen (im Hilus) Lymphdrüsen sind vergrößert, fest und von der Geschwulst durchwachsen. Die anderen Lymphdrüsen des Körpers sind unverändert. In der rechten Lunge Stauungs- und Ödemerscheinungen. Im oberen Lappen der linken Lunge Atelektase, in der unteren hämorrhagische Infiltration. Stark ausgeprägte Muskatleber mit zahlreichen hämorrhagischen Infarkten im hinteren Teil. Die übrigen Organe weisen keine besonderen Veränderungen auf.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Neubildung des Perikardiums mit Metastasen in den mediastinalen, periaortalen und bronchialen Lymphdrüsen. Exsudat in der linken Pleura und fibrinöse Pleuritis. Atelektase nebst Infarkt der linken Lunge. Obliteration der rechten Pleura. Stauungsleber. Allgemeine Wassersucht.

Bei der histologischen Untersuchung der Geschwulst fand man folgendes: Die Geschwulst ist im größten Teile aus festem Bindegewebe gebildet. Das parietale Blatt des Perikardiums besteht aus regelmäßig gebauten, parallel verlaufenden Bindegewebssträngen mit dazwischen gelagerten Schichten von Fettgewebe, mit starker Rundzelleninfiltration, Injektion der Gefäße und fibrinösen Ablagerungen an der freien Oberfläche des linken Herzens. Ähnliche Bindegewebsstränge, nur etwas lockerer und mit Resten von atrophischem Fettgewebe verbunden, finden wir entsprechend dem visceralen Perikardium am Myokardium gelegen. In der perikardialen und noch stärker ausgeprägt in der epikardialen Schicht chronische Entzündungserscheinungen mit Herden von Rundzelleninfiltration. Der gesamte, zwischen beiden Schichten gelegene Raum ist von Geschwulstmassen durchwuchert, die von netzartig angeordneten Bindegewebssträngen durchquert werden. Stellenweise durchdringt die Geschwulst das parietale und auch das viscerale Blatt, zwingt sich zwischen die oberflächlich gelegenen Muskelfasern des Myokardiums hinein und zerstört sie. Stellenweise haben die einzelnen Knoten der Geschwulst das Aussehen eines Adenocarcinoms, dann mit kleinen zottenartigen, in die neugebildeten mit kubischem Epithel ausgestatteten Alveolen hineindringenden Auswüchsen, die das Bild der sich im embryonalen Zustande entwickelnden Globuli Malpighii der Nierenhaben. An anderen Stellen weist die zwischen den Fasern des Bindegewebes gelegene Geschwulst tubuläre Struktur auf. Öfter ist jedoch diese tubuläre oder alveoläre Struktur verwischt, und das gesamte Gesichtsfeld mit ovalen, runden oder leicht ausgedehnten Zellen bedeckt. In einzelnen Gebieten umhüllen die Geschwulstmassen mantelartig die mit der üblichen Endothelschicht versehenen Gefäße. Diese mantelartige Geschwulst besteht aus ausgezogenen, spindelförmigen, in der Nähe des Gefäßes dicht aneinander liegenden und mehr peripherwärts ein feinmaschiges, lockeres Netzgerüste bildenden Zellen. Außerdem findet man stellenweise Übergänge von Peritheliom- und Angiosarkomstrukturen in das Bild eines gewöhnlichen Spindelzellsarkoms. Endlich finden wir noch das gewohnte Bild des fibrösen Krebses. Im fibrösen

Ring der Valvula mitralis konnten wir eine ähnliche, aber überwiegend sarkomatö Struktur feststellen.

Die in den Lymphdrüsen, hauptsächlich in den Sinus derselben gelegene jüngeren Metastasen sind mit einer kubischen Epithelschicht vom Charakt eines typischen Adenocarcinoms umgeben. In mehr entwickelten Metastase überwiegt der erwähnte pseudoglomerulöse Bau und weiter atypysche Forme In die Geschwulst sind die Hilusdrüsen der rechten Lunge mit eingeschlosse In den übrigen Organen sind nirgends Metastasen gefunden worden.

Da die Geschwulstmassen die gesamte Perikardhöhle übererall vol kommen gleichmäßig durchwachsen haben, kann die Frage, ob die Ne bildung auf dem Boden einer Pleuroperikarditis entstanden sei od nicht, nicht entschieden werden.

Die Histogenese des Tumors kann im Zusammenhange mit der Frag ob die Geschwulst sich aus den Derivaten des Endothels (Epithels), d serösen Höhlen (Pericardium) oder dem Endothel der Gefäße entwicke hat, beantwortet werden.

Die Mehrzahl der Autoren nimmt an, daß das Epithel der seröse Höhlen aus dem Abschnitt des Mesoderms stammt, daß die epitheliale Au stattung der Körperhöhle, des sogenannten Coeloms, das Muttergeweb bildet, wobei dieser Teil des Mesoderms bei seiner weiteren Entwicklun den primären epithelialen (komplexen) Charakter behält. Was nun da Gefäßendothel betrifft, so beteiligt sich an seinem Aufbau vorwiegend d mesenchymale Teil des Mesoderms (*Maximoff*). Der diskomplexe Wuch des Endothels bleibt erhalten, indem die Zellen ihre bei der normale Entwicklung platte Form und somit das Gegenteil von den gewöhnliche polymorphen mesenchymalen Zellen beibehalten. Ferner bestehen noc Beobachtungen, daß das Epithel der serösen Höhlen manchmal eine direkten Umwandlung ins Bindegewebe unterliegt. Andererseits nimm das Epithel der serösen Höhlen durch Metaplasie bei einigen patholo gischen Prozessen (z. B. Entzündung) das Aussehen von kubischen un zylindrischen Zellen an. So besteht das Endothel der Hämangioendo theliome nicht selten aus zylindrischen Zellen. Auf diese Weise lasse sich leicht sowohl bei der Entogenese wie auch bei pathologischem Wuch viele verwandtschaftliche Grundzüge zwischen diesen Arten des Endo epithels feststellen. Die einzelnen Formen des Endoepithels stamme alle aus demselben embryonalen Gewebe (Mesoderm) und unterscheide sich nur im Grad ihrer Differenzierung und spezifisch funktionelle Anpassung. Es ist durchaus verständlich, daß einige Autoren das obe geschilderte Bild der Geschwulst zu den Endotheliomen, Peritheliome und Angoisarkomen zählen, während andere (*Lubarsch*, *Krompecher*) diese Fälle als Krebs mit sarkomatöser Entartung ansehen, wobei da sarkomatöse Gewebe entweder aus transformierten Krebszellen ode aus dem Zwischengewebe abgeleitet werden kann. Diese Fälle werde von den zitierten Autoren als Cancer sarcomatodes usw. bezeichnet

Diesen Standpunkt vertrat *Krompecher* in bezug auf das von ihm als Übergangsgewebe bezeichnete und besonders in bezug auf die aus dem Epithel der serösen Höhlen stammenden Geschwülste.

Falls man sich auf den Standpunkt der Transformationstheorie der Umwandlung der Zellelemente (*Koritzky*) stellt, wird die Auffassung ähnlicher Geschwülste als Neubildungen vom gemischten Typus noch verständlicher.

Falls wir nun zu dem von uns geschilderten Fall zurückkehren, sind wir nach Betrachtung des gesamten Bildes geneigt, die betreffende Geschwulst des Perikardiums zu den Endothelperitheliomen zu zählen.

Eine Bestätigung unserer Anschauungen sehen wir teilweise auch darin, daß es bei dem geschilderten Bilde oft möglich war, nähere Beziehungen zwischen den Zellsträngen der Geschwulst und den Capillargefäßen festzustellen. Gleichzeitig konnten wir die Möglichkeit der Beteiligung des perikardialen Epithels an der Entwicklung der Geschwulst nicht ausschließen.

Das klinische Interesse des geschilderten Falles besteht unseres Erachtens auch darin, daß intravital differentialdiagnostisch auch die Möglichkeit eines Mediastinaltumors gegeben war. Für die Diagnose des Mediastinaltumors sprachen folgende Symptome: Allgemeines Ödem, Cyanose, Ödem des rechten Armes, ausgesprochene Erweiterung und Stauung der Venen des Oberkörpers und Gesichts und endlich die Abwesenheit objektiver Veränderungen im Klappenapparat des Herzens. Die Röntgendurchleuchtung und hauptsächlich die Probepunktion schienen die Diagnose der Perikarditis zu bestätigen, und führten uns damit auf die falsche Fährte. Zweimal wurde die Punktion der serös-hämorrhagischen Flüssigkeit mit der vollen Überzeugung wiederholt, daß die punktierte Flüssigkeit aus dem Perikardium stammte. In Wirklichkeit stammte sie aus der linken Pleurahöhle. Es ist nicht Wunder zu nehmen, daß auch alle weiteren Schlüsse bezüglich der Herzdimensionen, des Entstehens des subcutanen Emphysems nach der Punktion, des blutigen Auswurfs deshalb irrtümlich waren.

Literatur.

[1] *Krompecher*, Zieglers Beitr. f. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **44**. 1908. — [2] *Tobiesen*, Zeitschr. f. klin. Med. **75**, H. 1/2. 1912. — [3] *Kaufmann*, Spezielle pathologische Anatomie. Bd. 1. 1922. — [4] *Maximoff*, Grundlage der Histologie (russisch). 1918. — [5] *Koritzky, G. E.*, Transformatorische Cellularpathologie (russisch). 1926. — [6] *Poscharitzky, J. F.*, Grundzüge der pathologischen Anatomie (russisch). 1923. — [7] *Nikiforoff, M. N.*, und *A. Abrikosoff*, Grundzüge der pathologischen Anatomie (russisch). 1926.

Die Brauchbarkeit der Adrenalinlymphocytose zur Funktionsprüfung der Milz.

Von

Dr. med. **P. Stein,**

I. Assistent der Inneren Klinik der Universität zu Aserbaidschan (Baku).
Direktor: Prof. *Al. v. Lewin.*

(*Eingegangen am 5. November 1927.*)

Zur Untersuchung der Milz in bezug auf ihre mannigfachen Kran
heitszustände verfügten wir bis in die jüngste Zeit über zwei phys
kalische Methoden — die Perkussion und Palpation. Doch bediente
wir uns dieser einfachen Methoden nur zur Konstatierung grober A
weichungen dieses Organs von der Norm — deutlich ausgesprochen
Volumenzunahme der Milz, Änderungen ihrer Form und Konsisten
weniger prägnante anatomische Veränderungen entzogen sich jedoc
dieser Untersuchungsmethode.

Begreiflicherweise hat sich darum das Bestreben geltend gemach
abgesehen von Perkussion und Palpation eine Methode ausfindig z
machen, die uns womöglich als Richtschnur zur Erforschung der no
malen Tätigkeit des Organs als auch seiner verschiedenen Funktion
änderungen dienen könnte, mit anderen Worten, eine Methode für funk
tionelle Diagnostik.

Als Zeugnis der Bedeutung eines Organs für die Lebenstätigkeit de
Organismus dient das sichtliche Bestreben des Körpers, das in Verlus
geratene Organ durch Regeneration zu ersetzen oder dessen Funktione
auf funktionell ihm nahestehende Elemente zu übertragen. Erfolgreich
Beobachtungen finden wir in dieser Hinsicht an entmilzten Tieren un
Menschen. So resezierte *Griffini* keilförmige Stücke aus der Milz vo
Hunden und konnte bereits nach 40 Minuten Regenerationsprozesse i
Gestalt von Follikelneubildungen und Pulpagewebe beobachten. Ferne
fand *Tizzoni* bei 2 splenektomierten Hunden 3 Monate nach vollzogene
Operation ein mit zahlreichen Knötchen besetztes Peritoneum. Ähnlich
Befunde sind von einer ganzen Reihe von Forschern erhoben worde
(*Kostjurin, Eternod, Laudenbach* u. a.).

Diese Berichte beweisen zur Genüge, daß der Körper keineswegs machtlos dem Verlust der Milz gegenübersteht. Vielmehr sucht er die eingebüßte Milz auf diese oder jene Weise zu ersetzen. In Fällen, wo an Stelle der zugrunde gegangenen Milz entweder gar kein regenerationsfähiges Gewebe zurückgeblieben oder dasselbe nur in unzureichendem Maße vorhanden ist, beobachten wir eine vikariirende Hypertrophie anderer, der Milz funktionell verwandter Organe.

Dieses Gleichgewicht im Körper wird durch die vikariirende Hypertrophie und erhöhte Arbeitsleistung einer Nebenmilz, insofern eine solche vorhanden ist, auf die beste Weise aufrechterhalten. Eine Nebenmilz im Lig. gastrolineale gehört unseres Wissens nicht zu den Seltenheiten. Nach *Gieskery* und *Rosenmüller* ist ihr häufiges Vorkommen unter allen südeuropäischen Völkern beobachtet worden (94%), während dieselbe n Nordeuropa eine Rarität darstellt (eine Nebenmilz auf 400 Leichen). Ziehen wir den Umstand in Betracht, daß die Südländer häufigen, mit Milzschwellung einhergehenden Fieberinsulten ausgesetzt sind, dann verliert das konstante Vorkommen bei ihnen einer Nebenmilz den Charakter der Zufälligkeit und muß folgerichtig eine funktionelle Bedeutung gewinnen.

Außer der Nebenmilz kommen Knochenmark und Lymphdrüsen als vikariirende Organe in Betracht.

Die Beteiligung der Lymphdrüsen am entmilzten Menschen kommt besonders markant zum Ausdruck. So konnte *Hoerz* bei 18% seiner sämtlichen Fälle einen Zuwachs der Lymphdrüsen konstatieren, desgl. *Brogsitter* bei 20% und *Pawlow-Silwansky* bei 36%.

Im letzten Dezennium erschien eine Reihe von Arbeiten, die die Milz mit klinisch wichtigen interessanten Blutkrankheiten — der perniziösen Anämie und dem hämolytischen Ikterus — in einen pathogenetischen Zusammenhang bringen.

Diese kurze Übersicht kennzeichnet schon zur Genüge die Bedeutung der Milz für das Leben des Organismus sowie die Mannigfaltigkeit ihrer Funktionen.

Die Methodik der funktionellen Erforschung der Milz ist in das Gebiet der experimentellen und klinischen Medizin erstmalig von Prof. *Frey* vor kurzem eingeführt worden (1913).

Die Experimente einer Anzahl von Forschern haben den Beweis erbracht, daß subcutane oder intravenöse Adrenalininjektionen bereits eine halbe Stunde nach erfolgter Einverleibung im Blute von Versuchstieren oder Menschen eine bedeutende Lymphocytose bewirken.

Die von *Frey* angestellten Versuche an Tieren sowie diesbezügliche Studien von *W. Frey* und *S. Lury* am klinischen Material bestätigten diese Befunde. Bei einem Fall von *Banti*scher Krankheit jedoch, bei der die Milzschwellung mit einer Follikelatrophie (Fibroadenie) sich ver-

gesellschaftet hatte, fand *Frey* merkwürdigerweise eine negative Adr
nalinreaktion. Dank diesem Umstande verfiel *Frey* auf die Idee, mit Hil
dieser Reaktion eine funktionelle Diagnostik der Milz zu begründe

Seine Theorie fußt auf der Beeinflussung der Blutbildung durch d
vegetative Nervensystem.

„Das Blut ist der Mittelpunkt und das Ziel sämtlicher Funktion
des vegetativen Nervensystems" behauptet *Luciani*, und von diese
Standpunkte ausgehend, waren die Kliniker bemüht, im morpholog
schen Blutbilde ein Kriterium für die pathologische Systematik z
finden.

Eine Form von pathologischem Erregungszustande des vegetative
Nervensystems — die Vagotonie — zeigt nach *Eppinger* und *Hess* d
charakteristische Blutbild der Eosinophilie.

Die Beobachtungen einer Reihe von Forschern, daß Pilocarpi
injektionen bei Kaninchen, Hunden und auch beim Menschen ei
Eosinophilie hervorrufen, während Atropin- und Adrenalininjektione
das Verschwinden dieser Zellen zur Folge haben, dienten zur Bestätigun
der Voraussetzung von dem neurogenen Ursprung des vagotonische
Blutbildes (*Neusser*, späterhin *Eppinger* und *Hess*, *Bertelli*, *Falta* un
Schweeger).

Diese Befunde aber wurden einer strengen Kritik unterzogen un
die von *Eppinger* und *Hess* aufgestellten Thesen wurden in ihren Grund
festen erschüttert. Insonderheit waren es *Schwenker* und *Schlech*
Skovczewsky, *Wasserberg* und *Stäubli*, die die Verwertbarkeit dieser Re
aktion ernstlich bezweifelten.

Ungeklärt blieb die Frage über den Einfluß des vegetativen Nerven
systems auf die mononucleären basophilen Blutzellen.

Falta und seine Mitarbeiter versuchten dieses Problem auf exper
mentellem Wege zu lösen. *Falta* sah sich berechtigt, einen kausalen Zu
sammenhang zwischen Nervenerregung und dem morphologischen Blut
bilde als zulässig zu erklären.

Auf die Idee von der Existenz dieses Zusammenhanges brachte ih
die Annahme, daß die auf das Nervensystem einwirkenden Agenzie
eine enge Affinität zu den innersekretorischen Stoffen besitzen, daß ferne
die das vegetative Nervensystem erregenden Hormone als regulierend
Faktoren des Blutbildes aufzufassen sind. Darum hofften *Falta* un
seine Mitarbeiter, mit Hilfe von vagus- und sympathicuserregenden Sub
stanzen das vagotonische und sympathicotonische Blutbild aufs ge
naueste zu differenzieren.

Vagusreizung ging nach ihren Beobachtungen mit Lymphocytos
und Eosinophilie einher, während Sympathicusreizung polynucleär
Hyperleukocytose und Aneosinophilie zur Folge hatte. Diesen Ergeb
nissen *Faltas* bezüglich der Adrenalinwirkung auf das weiße Blutbil

konnten *Schwenker* und *Schlecht* mit Recht beipflichten. Hinsichtlich der Pilocarpinwirkung auf das weiße Blutbild gingen die von *Schwenker* und *Schlecht* erzielten Resultate mit den *Falta*schen auseinander.

Außer *Bertelli, Falta, Schweeger, Schwenker* und *Schlecht* beschäftigte diese Frage eine ganze Reihe anderer Forscher (*Skorczewsky* und *Wasserberg, Richter, Löwy* und *Harvey*).

Die von ihnen erhobenen Befunde waren derartig widersprechend, daß es unmöglich schien, auf Grund dieser Arbeiten irgendwelche Schlüsse zu folgern oder weniger einwandfreie Thesen aufzustellen.

Diese Sachlage veranlaßte *Frey*, der klinische Ziele im Auge hatte, die Frage der Beeinflußbarkeit des weißen Blutbildes durch das vegetative Nervensystem experimentell zu überprüfen.

Besonders beachtenswert in *Freys* Versuchen ist die von ihm für seine Untersuchungen genau ausgearbeitete Methodik und das strenge Festhalten am aufgestellten Schema in bezug auf Zeit der Injektionen und der Blutbestimmung. Das Blut wurde im nüchternen Zustande unmittelbar vor der Injektion des betreffenden Reizerzeugers und 2malig nach der Injektion in streng festgesetzten Intervallen, nach 30 Minuten und nach 1 Stunde, untersucht. Dem Zeitpunkt der Blutentnahme mißt *Frey* eine entscheidende Bedeutung bei. Von sympathicuserregenden Giften benutzte er Adrenalin und Diuretin, von vagotropen Pilocarpin und Atropin.

Anfänglich experimentierte *Frey* mit Kaninchen und Meerschweinchen, späterhin am Menschen. Die hierdurch im Blut entstandenen Veränderungen ließen eine gewisse Gesetzmäßigkeit erkennen.

Auf Grund seiner Untersuchungen konnte *Frey* 2 bemerkenswerte Phasen konstatieren: in der ersten, 45 Minuten anhaltenden Phase tritt eine deutliche Lymphocytose zutage, während in der Mehrzahl der Fälle die absolute Zahl der polymorphkernigen Zellen sinkt. Die 2. Phase, die 45 Minuten post injectionem beginnt, ist im Gegenteil durch eine Verminderung der Lymphocytenwerte und eine Zunahme der polymorphkernigen Zellen gekennzeichnet.

Darum sind die widersprechenden Resultate einleuchtend, die einige Forscher beim Studium der Adrenalinwirkung auf das Blutbild erzielten. Wurde nämlich die Blutuntersuchung unmittelbar nach der Injektion vorgenommen, so begegnete man der der ersten Phase eigentümlichen Lymphocytose, während eine zeitlich hinausgeschobene Blutprobe mit der 2. Phase zusammenfiel und dementsprechend eine Neutrophilie zur Folge hatte.

Auf Grund dieser Beobachtungen nahm *W. Frey* eine Neueinteilung seiner Befunde vor, die mit den von *Eppinger* und *Hesse, Bertelli, Falta* und *Schweeger* eingeführten scharf kontrastierten: die Reizung des sym-

pathischen Nervensystems ruft eine Lymphocytose hervor, die Erregung des autonomen Nervensystems bedingt eine Neutrophilie.

Die von *Frey* an Menschen mit funktionstüchtiger Milz angestellten Versuche mit den vagotropen Giften (Pilocarpin und Atropin) führten zu keinen endgültigen Ergebnissen.

In weit höherem Maße interessierte *Frey* die Frage, inwiefern das Blutbild beim Menschen durch das sympathicotrope Gift Adrenalin beeinflußt werde.

Die Versuche *Freys* und *Lurys* zeigten, daß bei subcutaner Applikation von 0,6 bis 1 mg Adrenalin — die strenge Aufrechterhaltung obengenannter Methodik vorausgesetzt — die dadurch hervorgerufenen Veränderungen des Blutbildes sich einer gewissen Gesetzmäßigkeit unterordneten. Die Versuchsergebnisse an Menschen standen im Einklang mit den von *Frey* an Kaninchen und Meerschweinchen erzielten Resultaten. Auch hier gelingt es, dieselben 2 Phasen der Adrenalinwirkung zu unterscheiden: die 1. Phase mit steilem Lymphocytosenanstieg (bis zu 12%) und die 2. mit dem gegensätzlichen Bilde, einem merklichen Lymphocytosensturz mit nachträglicher Zunahme der absoluten Zahl der polymorphkernigen Zellen.

Die Ursache der gesteigerten Lymphocytose mag ihre Deutung in 2 verschiedenen Voraussetzungen finden: entweder kann eine Chemotaxis statthaben, die infolge irgendeines chemischen Reizes das Ausschwemmen von Leukocyten aus den blutbildenden Organen verursacht, oder die Adrenalinverabfolgung führt möglicherweise zu einer mechanischen Mobilisierung der weißen Blutkörperchen.

In bezug auf die Chemotaxis gilt die hinsichtlich der polymorphkernigen Zellen von sämtlichen Forschern längst anerkannte Tatsache, daß obengenannte Zellen nicht nur phagocytäre Eigenschaften besitzen, sondern auch einen Angriffspunkt für viele chemische Stoffe darstellen. Anders verhält sich die Sache mit den Lymphocyten. Der chemotaktische Einfluß könnte nur in dem Falle Anerkennung finden, wenn das Adrenalin eine spezifische Wirkung auf bestimmte Zellformen ausgeübt hätte. In diesem Falle würde die 1. Phase der Adrenalinwirkung, eine Lymphocytose, stets gleichmäßig ausfallen. Doch ist uns aus Versuchen bekannt, daß Adrenalin bei Lymphadenosen eine Steigerung der Lymphocytenwerte bewirkt, während bei Myelosen — dem Gegenteil — eine Zunahme der myeloiden Elemente stattfindet.

Auf diese Weise wirkt das Adrenalin nicht auf eine bestimmte Zellform, besser gesagt, es besitzt nicht denjenigen spezifischen elektiven Einfluß, der der Chemotaxis eigen ist.

Diese Tatsachen lassen den Einfluß der Chemotaxis auf die Vermehrung der Lymphocyten kaum glaubwürdig erscheinen; vielmehr neigen

wir der Annahme einer mechanischen Mobilisierung der Zellen zu (*Ehrlichs* „passive Leukocytose").

Der Charakter der auf Adrenalin eingetretenen Reaktion spricht gegen die Bildung neuer lymphocytärer Elemente: die Zahl der Zellen schwillt schon nach einigen Minuten bedeutend an (vorwiegend nach intravenöser Applikationsweise) und sinkt ebenso steil ab. Es kann sich darum nur um ein mechanisches Mobilwerden handeln.

Auf diese Thesen sich stützend, ist *Frey* bemüht, klarzulegen, welches Gebiet des Lymphsystems das Adrenalin zum Angriffspunkt wählt, um den Austritt der Lymphocyten zu bewirken. Im Gefolge einer ganzen Reihe von Tierexperimenten und Beobachtungen am Menschen gelangt *Frey* zur Schlußfolgerung, daß bedeutende Verheerungen im Lymphdrüsensystem eine Lymphocytose nicht zustande kommen lassen. Eine kolossale Bedeutung für das Zustandekommen der Adrenalinlymphocytose hat im Gegenteil die Zellspeicherung in der Milz selbst: so wird eine Steigerung der Lymphocytenwerte bei Fibroadenie gänzlich vermißt.

Angesichts der intimen anatomisch-physiologischen Korrelationen zwischen Milz und vegetativem Nervensystem wird der Mechanismus des rapiden Anstieges der Lymphocytenwerte erklärlich.

Die Innervation der Milz entspringt dem Plexus solaris mittels der Fasern des linken N. splanchnicus. Diese Fasern versorgen in erster Linie die glatte Muskulatur der Kapsel und der Trabekel, ferner die Gefäße der Milz. Das Adrenalin gilt als elektiver Reizstoff des sympathischen Nervensystems, dessen Wirkung sich durch Kontraktion der glatten Muskulatur manifestiert. Auf diese Weise führt der auf den N. splanchnicus peripher oder zentral ausgelöste Reiz durch Adrenalin oder Diuretin zu einer Kontraktion der Milz, zum „Auspressen des Schwammes", wie *Frey* sich bildlich ausdrückt, die das Ausschwemmen von Lymphocyten ins Blut bedingt. Von diesem Standpunkt ausgehend, hält sich *Frey* für berechtigt, die an Kaninchen und beim Menschen nach der Adrenalininjektion beobachtete Lymphocytose als eine Folge der mechanischen Mobilisation der lymphocytären Milzelemente zu betrachten.

Die Studien *Freys* und dessen Mitarbeiter erweckten lebhaftes Interesse in der laufenden medizinischen Literatur für diese Frage und spornten eine ganze Reihe von Forschern an zu eifriger Nachprüfung und Kritik der von *Frey* aufgestellten Thesen über die Verwertbarkeit der Adrenalinprobe für die funktionelle Milzdiagnostik. (Die Arbeiten von *Kreuter*, *Oehme*, *Friedberg*, *Schenk*, *Hatiegan*, *Pulay*, *Kägi*, *Hagemann*, *Grimm* u. a.) Sämtliche der genannten Autoren bestätigten das Auftreten der Lymphocytose durch die Adrenalininjektion, doch sprechen viele von ihnen ihre Bedenken aus über die Brauchbarkeit der Adrenalinprobe zu diesbezüglichen diagnostischen Zwecken.

Während die einen die steigende Lymphocytose eher als eine Allgemeinreaktion des gesamten lymphatischen Systems, als eine Mobilisierung der Milzlymphocytose betrachteten, fanden die anderen eine Erklärung für die Lymphocytose in ihrer Abhängigkeit vom Zustande des vegetativen Nervensystems. Angesichts der Meinungsverschiedenheiten vieler Forscher nicht nur über die Genese und den Mechanismus der Adrenalinlymphocytose, sondern auch über die Frage der Brauchbarkeit der Adrenalinprobe für die funktionelle Milzdiagnostik, empfanden *Frey* und *E. Hagemann* das Bedürfnis, diese Frage in der letzten Zeit (1921) am klinischen Material nachzuprüfen.

Letztere nahmen eine klinische Untersuchung von 16 Splenomegaliefällen vor. Durch einen Vergleich der nach Adrenalinverabfolgung erzielten Lymphocytenwerte mit dem Bilde der pathologisch-histologischen Milzveränderungen, konnten genannte Autoren die Bedeutung dieser Probe klarlegen.

In 7 Fällen fiel die Reaktion positiv aus, in 9 negativ. Trotz mancher histologischer Abweichungen in der Milz bei positivem Ausfall der Reaktion, blieb doch die Follikelzahl normal, während bei negativer Reaktion das Milzgewebe, insbesondere die lymphocytenbildenden Follikel krasse Strukturdegenerationen aufwiesen.

Infolgedessen betrachten *Frey* und *Hagemann* die praktische Verwertung der Adrenalinprobe als unanfechtbar.

Eigene Untersuchungen.

Dem obigen Gedankengang folgend, stellten wir uns die Aufgabe, zu erforschen, inwiefern die Adrenalinprobe von *Frey* zu diagnostischen Zwecken verwertbar ist.

Die enorme Zahl der im Kaukasus, hauptsächlich unter Malariakranken, zur Beobachtung kommenden Splenomegalien erweckte bei uns ein reges Interesse für die Frage der Untersuchungsmethoden der in der Milz sich abspielenden Krankheitsprozesse. Haben wir es mit einem Vorgang hyperplastischen Charakters im Milzparenchym zu tun oder aber mit einer Stromawucherung — einer Cirrhose? Mit anderen Worten, hat die Milz die ihr zukommenden Funktionen in vollem Maße beibehalten oder dieselben größtenteils eingebüßt?

Bis dato galt als einzige Methode zur Feststellung des Zustandes des Milzgewebes das von *Frey* angegebene Verfahren.

Dieses gab uns den Anstoß, die Brauchbarkeit obiger Methode für die funktionelle Diagnostik der Milz nachzuprüfen.

Unser Material umfaßt 36 Fälle, verschiedene Krankheitserscheinungen, hauptsächlich Malaria betreffend.

Sämtliche von uns untersuchten Fälle wurden in 3 Kategorien geteilt

In die erste Kategorie reihten wir diejenigen Fälle ein, bei welchen die Adrenalinprobe im Sinne *Freys* eine negative Reaktion ergab, wo also nach der Adrenalininjektion die Lymphocytenzahlzunahme 1500 nicht erreichte.

Zur zweiten Kategorie rechneten wir die Fälle, bei denen nach Adrenalinapplikation die Lymphocytenzahlzunahme 2500 überstieg.

In die dritte Gruppe endlich fielen die splenoktomierten Fälle.

*Übersicht der untersuchten Fälle**.

Bei 27 Kranken der ersten Kategorie ergab die Adrenalinprobe eine negative Reaktion, während unter 4 Kranken der zweiten Kategorie die Reaktion positiv ausfiel. Die mit negativer Reaktion einhergehenden Fälle prävalieren sichtlich über diejenigen mit positiver Reaktion, was nicht wundernehmen darf. Wir wählten nämlich zu unseren Untersuchungen absichtlich ein klinisches Material mit vorwiegend großer und derber Milz, wo wir ein in seiner Struktur stark verändertes Organ vermuten konnten. Sämtliche Patienten mit negativer Adrenalinreaktion, mit Ausnahme von 4 (Fall 2, 6, 11 und 12), litten an chronischer Malaria, die eine schroffe Umgestaltung der Größe und Konsistenz der Milz verursachte. In der Mehrzahl der von uns gewählten Fälle erreichte die Milz mit ihrem unteren Pol die Nabellinie, mitunter stieg sie aber auch tiefer bis zu den Beckenknochen. Bei einer solchen Milz konnte man das Vorhandensein eines mehr oder weniger stark ausgeprägten interstitiellen Vorganges voraussetzen. Synchron mit diesem interstitiellen Prozeß einer Fibroadenie ging eine Abnahme der Lymphocytenwerte einher, was sich in der negativen Reaktion manifestierte.

In 3 Fällen erhielten wir eine zweideutige Reaktion, eine Lymphocytenzahl höher als die negative, doch niedriger als die positive. Im Fall 2 von diesen ergab der Sektionsbefund eine Aortensklerose mit Einschluß der Carotiden, Alterstuberkulose, Lebersenkung, Hyperämie und Hyperplasie der Milz sowie Pankreasatrophie. Hier fehlt die Unterlage für eine negative Reaktion. Tatsächlich stieg bei diesem Patienten die Lymphocytenzahl eine halbe Stunde nach erfolgter Adrenalininjektion bis auf 1510. Wie *Schenk* und *Staehelin* behaupten, mag in manchen Fällen die Dosis von 0,6—1 mg, wie es bei uns der Fall war, unzureichend sein, um eine positive Reaktion zu bewirken. Mancher Fall erfordert zur Erzielung des gewünschten Erfolges eine größere Dosis, somit mag die in unserem Falle verabfolgte Dosis nicht hinreichend genug gewesen sein. Die Funktion des lymphopoetischen Systems ist vielleicht bei unserem Patienten überhaupt herabgesetzt gewesen. Zugunsten dieser Annahme spricht die bei unserem Kranken beobachtete Leukopenie (chronische Malaria), ferner das Alter des Patienten (65) und die dadurch bedingte Atrophie der Organe. Im 2. von den 3 oben erwähnten Fällen

* Die ausführlichen Protokolle und Tabellen der hier zitierten Fälle sind in der russischen Monographie abgedruckt.

(Nr. 6) stieg die Lymphocytenzahl nach der Adrenalinprobe bis auf 1960. D
Malariaübel war hier noch von kurzer Dauer (5 Monate), die Milz nicht derb u
somit entstand hier eine Mittelstellung zwischen positiver und negativer Reaktio
Auch hier konnten wir möglicherweise durch eine größere Adrenalingabe e
positives Resultat erzielt haben.

Im 3. Falle (Nr. 11) stieg die absolute Lymphocytenzahl auf 1684. Zwar i
die Milz vergrößert gewesen (4 Fingerbreiten unter dem Rippenbogen), doch w
sie nicht von derber Konsistenz, so daß in diesem Falle eher von einer Splenit
als von einer Milzcirrhose die Rede sein konnte. Wie in den vorausgegangen
2 Fällen wurde auch bei diesem Patienten eine Leukopenie festgestellt und
Anbetracht seines Alterszustandes (61 Jahre) wäre auch hier eine herabgesetz
Leistungsfähigkeit des lymphopoetischen Systems zulässig.

Die zweite Kategorie der Kranken, die im Sinne *Freys* eine positiv
Reaktion ergaben, umfaßt insgesamt 4 Fälle.

Wir haben absichtlich die Zahl der Kranken dieser Gruppe nicht e
höht, da Patienten mit positiver Reaktion für unsere Untersuchung
zwecke von keinem Interesse waren. Eine positive Reaktion erhielten w
immer entweder bei völlig gesunden Individuen oder bei solchen P
tienten, bei welchen die Milz in den Krankheitsprozeß nicht hineingezoge
und folglich intakt geblieben war.

Die 1. Kranke dieser Gruppe (Fall 28) war von einem Myxödem befalle
Die Milz ist nicht vergrößert gewesen und wir hatten darum auch keinen Grun
destruktive Vorgänge hier vorauszusetzen. Die Adrenalinprobe fiel positiv au

Der 2. Patient dieser Gruppe (Fall 29) hatte Febris recurrens aquirier
Zweifellos müssen in der Milz eines Recurrenskranken die für diese Infektio
charakteristischen histologischen Veränderungen gefunden werden, die Follike
zahl aber bleibt wissentlich normal und die Reaktion fiel, wie zu erwarten wa
positiv aus.

Der 3. Fall dieser Gruppe (Fall 30) betraf eine perniziöse Anämie. Die Mil
dieses Kranken war nicht palpabel, die Adrenalinprobe positiv.

Als 4. Fall (Fall 31) wählten wir eine myeloide Leukämie. Die positive Reak
tion nach der Adrenalinprobe war für uns eine Überraschung. Die Milzvergrößerun
bei der myeloiden Leukämie, bekanntlich durch myeloide Metaplasie und Wuche
rungen der Pulpazellen bedingt, geht mit Follikelatrophie bzw. deren gänzliche
Schwund einher. Unter solchen Kautelen erwarteten wir natürlicherweise ei
negatives Resultat, während de facto wir das Gegenteil erzielten. *Schenk* un
Oehme weisen auf ein ähnliches Resultat bei ihren Fällen von myeloider Leukämi
hin, ohne eine Erklärung für diese Erscheinung zu finden.

Die dritte Kategorie der Kranken, wo die Adrenalinprobe an ent
milzten Menschen vorgenommen wurde, umfaßt 5 Fälle. Bei 4 von die
sen wurde die Adrenalinprobe noch vor der Splenektomie ausgeführ
und ergab, wie zu erwarten war, eine negative Reaktion. 14 Tage nac
vollzogener Splenektomie erhielten wir bei 2 von 4 der Untersuchun
unterzogenen Fällen eine negative Reaktion, bei den übrigen 2 eine un
bestimmte. Ferner fanden wir 35 Tage nach der Operation bei eine
Kranken eine negative, bei den 2 weiteren eine positive Reaktion. I

den 2 letztgenannten Fällen hatte sich anscheinend schon die vikariirende Tätigkeit der Lymphdrüsen geltend gemacht und die lymphocytenbildende Funktion der fehlenden Milz übernommen.

Auf diese Weise bestätigen die Erfolge der von uns angestellten Untersuchungen die Richtigkeit der *Frey*schen Thesen und finden volle Übereinstimmung mit den von ihm erzielten Resultaten. In denjenigen Fällen, wo eine prägnante Fibroadenie vorlag, erhielten wir eine negative Reaktion. Dort aber, wo wir keinen Grund zur Annahme eines bedeutenden interstitiellen Vorganges sahen, war die Reaktion eine ausgesprochen positive. Besonders überzeugend sind die an Entmilzten erzielten Resultate.

Tierversuche.

Beim Studium der von *Frey* angegebenen Adrenalinprobe an klinischem Material hatten wir Gelegenheit, in Arbeiten vieler Forscher Einsicht zu gewinnen, die an Tieren experimentierten. Eine Reihe von Widersprüchen, auf die wir während unserer Literaturstudien stießen, veranlaßte auch uns, nachträglich Experimente an Tieren, und zwar an Kaninchen und Hunden, anzustellen.

Wir haben 11 Versuche an Kaninchen vorgenommen. Adrenalin wurde nur intravenös (in die Ohrvene) appliziert, und zwar zu 0,1 mg pro Kilo Gewicht. Die Resultate unserer Versuche standen vollständig im Einklang mit den Ergebnissen von *Frey*. Nach der Adrenalininjektion bei Kaninchen war die relative Lymphocytenzahl stets eine gesteigerte.

Unter 7 von uns nach der Splenektomie ausgeführten Untersuchungen bewahrheitete nur ein Fall nicht unsere Erwartungen; 1 Fall muß als dubiös bezeichnet werden; die übrigen 5 aber bestätigen auf das bestimmteste die Resultate der von *Frey* angestellten Untersuchungen.

Darum halten wir uns für berechtigt, mit *W. Frey* zu behaupten, daß die Lymphocytose beim Kaninchen hauptsächlich dem Einfluß der Milz zuzuschreiben ist und daß ferner die Lymphocyten größtenteils der Milz entstammen.

Die den Hunden percutan oder intravenös einverleibten Adrenalininjektionen führten zu keinem entscheidenden Resultate. Analoge unbestimmte Resultate verzeichnet auch *Frey*.

Dieses ungenaue Ergebnis erklärt *Frey* mit der Tatsache, daß der Hund als Vagotoniker sympathischen Reizen gegenüber anscheinend sehr wenig empfindlich ist.

Zusammenfassung.

Auf Grund eines Überblickes der uns zur Verfügung stehenden Literatur und kraft der von uns erhobenen Befunde halten wir uns für berechtigt zu folgenden Erwägungen:

1. Es muß die Tatsache als unumstritten betrachtet werden, daß nach einer subcutanen Verabfolgung von 0,6 bis 1 mg Adrenalin beim Menschen nach etwa 20—30 Minuten eine beträchtliche Lymphocytose nachweisbar wird. Wie aber *R. Staehelin* und *P. Schenk* hervorheben und wir selbst bei unseren Fällen uns zu überzeugen Gelegenheit hatten, ist nicht bei jedem Individuum mit funktionstüchtiger Milz die von *Frey* angewandte Dosis hinreichend, um eine Lymphocytose hervorzurufen, die nach *Frey* als positive Reaktion angesehen werden könnte.

2. Es unterliegt ferner keinem Zweifel, daß an dem Zustandekommen der Adrenalinlymphocytose, wie *Naegeli* gezeigt hat, nicht nur das lymphoide Gewebe der Milz allein beteiligt ist, sondern auch das übrige Lymphsystem, wie Lymphdrüsen und die lymphocytären Elemente des Darmkanals. Doch ist die Menge der dem Blute vom Lymphsystem zugeführten Lymphzellen derartig gering im Vergleich mit der Masse, die die gesunde Milz in den Blutstrom hinausschleudert, daß praktisch damit nicht zu rechnen ist.

3. Die Frage, ob die Reaktion ausnahmslos vom Zustand der lymphatischen Organe oder auch vom Tonus des vegetativen Nervensystems abhängt, mit Bestimmtheit zu beantworten, ist eine schwierige Sache. Eine einheitliche Ansicht in dieser Frage gibt es einstweilen nicht. Vermutlich spielen in der Entstehung der Adrenalinlymphocytose beide Faktoren eine Rolle: die Innervation sowie der Zustand der lymphatischen Organe.

4. Auch über den Mechanismus der Entstehung der Lymphocytose sind die Meinungen geteilt. Die zweite Phase der Adrenalinwirkung (eine Stunde post injectionem), die Zunahme der Polynucleärenzahl, könnte man dem Einflusse eines chemischen Reizes durch Zerfall der ins Blut übergetretenen Zellen zuschreiben. Die erste Phase aber (20 Minuten nach erfolgter Adrenalininjektion), die Adrenalinlymphocytose, halten wir gemeinsam mit *W. Frey* und *E. Hagemann* für den Ausdruck einer mechanischen Mobilisation der Lymphocyten infolge der Kontraktion der glatten Muskulatur der Milz und möglicherweise auch der Lymphdrüsen.

5. Welche Genese der Adrenalinlymphocytose auch zugrunde liegen mag, der Höhenwert der Lymphocytose hängt doch immer vom Zustand des Milzgewebes und der Beschaffenheit ihres Follikelapparates ab.

Auf diese Weise können wir auf die uns in dieser Arbeit gestellte ıufgabe über die Bedeutung der *Frey*schen Adrenalinprobe für die Erorschung der Funktionsstörungen der Milz eine einwandreie Antwort eben: *Eine positive Reaktion spricht stets für die Unversehrtheit der Milz, ine negative weist unbedingt auf tiefgehende Veränderungen im Milzewebe hin und somit auf Funktionsstörungen desselben.*

Literatur

[1] *Adler, A.*, und *E. Blumberg*, Über die Wirkung injizierter Reizkörper auf as Blutbild. Zugleich ein Beitrag zu deren Wirkungsmechanismus. Zeitschr. f. lin. Med. **95**, 109—125. 1922. — [2] *Aschoff, L.*, Die blutbereitenden Organe, von I. Schridde. Bd. II, S. 102—154. 1923. — [3] *Baraden, W.*, Zur Frage über Adrealin und andere gefäßverengernde Substanzen beim Tierorganismus. Inaug.-Diss. t. Petersburg 1916. — [4] *Frey, Walter*, Der Einfluß des vegetativen Nervensystems uf das Blutbild. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **2**, H. 1, S. 38—49. 1913. — [5] *Frey,* 7., und *A. Lury*, Adrenalin zur funktionellen Diagnostik der Milz? Unteruchungen am klinischen Material. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **2**, H. 1. S. 50—64. 913. — [6] *Frey, W.*, Zur Frage der funktionellen Milzdiagnostik mittels Adrenalin. eitschr. f. d. ges. exp. Med. **3**, H. 6, S. 415—440. 1914. — [7] *Frey, W.*, und *Erich lagemann*, Die Brauchbarkeit der Adrenalinlymphocytose zur Funktionsprüfung er Milz. Klinisches und experimentelles Beweismaterial. Zeitschr. f. klin. Med. **2**, 450—465. — [8] *Friedberg, Eduard*, Über den Einfluß des vegetativen Nervenystems auf das weiße Blutbild. Monatsschr. f. Kinderheilk. **18**, Nr. 5, S. 297 is 442. 1920. — [9] *Glaser, F.*, Die Bedeutung des Vagus und Sympathicus für ie Therapie. Therapie d. Gegenw. **8**, 297—304. 1923. — [10] *Gremjatschkin, M. N.*, Über die Funktion der Milz und des Retikuloendothelialen-Apparates. Moskauer ned. journ. 1924, Nr. 1, S. 10—18. — [11] *Grimm, G.*, Der Einfluß subcutaner drenalininjektionen auf das Blutbild gesunder und kranker Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk. **89**, H. 6, S. 442—460. — [12] *Grünstein, A. M.*, Vago- und Sympathicoonie. Moskau 1914. — [13] *Grober, A.*, Die Entstehung des Milztumors (Hyperlasie oder Hyperämie?). Dtsch. Arch. f. klin. Med. **76**, H. 4—5, S. 432—442. — [14] *Grube, A. A.*, Zur Frage über die Gefäßreaktion der isolierten Milz im Verhältnis u einigen Hormonen. — [15] *Hess, Fr. O.*, Suprarenin und weißes Blutbild. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 13. (Aus Dtsch. Arch. f. klin. Med. **141**, I. 3—4.) — [16] *Hirschfeld, Hans*, Die Erkrankungen der Milz. 1920. — [17] *Hittnair, Anton*, Das Adrenalinblutbild bei Erkrankungen der hämopoetischen Organe. Zeitschr. f. klin. Med. **95** (XI), S. 367—383. 1922. — [18] *Kägi, Adrien*, Studien nd Kritik der Blutveränderungen nach Adrenalin. Folia haematol. **25**, H. 2, S. 107—152. 1920. Ref. Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. **13**, H. 1, S. 60—61. 1920. — [19] *Kaufmann, Eduard*, Lehrbuch der speziellen athologischen Anatomie Bd. I, S. 164—188. — [20] *Kreuter*, Zur Frage der funkionellen Milzdiagnostik, nach Erfahrungen am entmilzten Menschen. Zeitschr. f. l. ges. exp. Med. **2**, H. 4—6, S. 411—420. 1914. — [21] *Lepehne*, Über den heutigen Stand der Physiologie und Pathologie der Milzfunktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 48, S. 1606—1607. — [22] *Mandelstamm, M. E.*, Über die Physiologie und Pathologie der Milzfunktion. Journ. z. Vervollk. d. Ärzte 1924, Nr. 1, S. 32—39. — [23] *Meyer, Artur*, Beitrag zur Kenntnis der Milzfunktion. Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **18**, Nr. 1, S. 41—81. 1914. — [24] *Müller, L. R.*, Die Lebensnerven. S. 105—120, 447—451. Berlin 1924. — [25] *Oehme, Curt*, Über die

diagnostische Verwendung von Adrenalin, besonders bei Milztumoren. Dts Arch. f. klin. Med. **122**, H. 2 u. 3, S. 101—116. 1917. — [26] *Pulay, Erwin,* Klinis experimentelle Studie über die Beeinflußbarkeit des Blutbildes bei Malaria dur Adrenalin und Physostigmin. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **7**, 108—118. 1919. [27] *Robitschek, Walter,* und *A. Selinger,* Über Adrenalinlymphocytose und ihre V wertung zur Funktionsprüfung der Milz. Med. Klinik 1923, Nr. 45, S. 1491—14 — [28] *Schenk, Paul,* Die Adrenalinwirkung auf das Blut des Menschen und ih Beziehung zur Milzfunktion. Med. Klinik 1920, Nr. 11, S. 279—282. — [29] *Sche Paul,* Bemerkungen zur Arbeit: Studien und Kritik der Blutveränderungen na Adrenalin von Adrienne Kägi. Med. Klinik 1920, Nr. 32, S. 833—834. — [30] *Schmin Alexander,* Über die normale und pathologische Physiologie der Milz. Münc med. Wochenschr. 1916, Nr. 28, 29, 30, 31. — [31] *Staehelin, R.,* Blutuntersuchung bei einem Fall von Milzexstirpation. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **76**, H. 4—5, S. 3 bis 382. — [32] *Swetschnikoff, W. A.,* Über die verschiedenen Wirkungsbedingung des Adrenalins auf die peripheren Gefäße. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1913.

Besprechungen.

ie klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen. Von Dr. *Herbert Assmann.* 4. umgearbeitete und verstärkte Ausgabe. Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig 1928.

Von dem bekannten Buche *Assmanns* ist die 1. Hälfte der 4. Auflage erhienen, enthaltend Kreislauf-, Atmungsorgane und die Einführung des Studiums s Magens. Entsprechend den neueren Forschungen ist die Bronchialfüllung, allenblasenfüllung, Myelo- und Pyelographie stark erweitert und vor allen ingen sind die Frühbilder der Lungentuberkulose, zu deren Kenntnis *Assmann* lbst so viel beigetragen hat, eingehend berücksichtigt. Eine besondere Emphlung des Buches ist nicht notwendig. Es ist erfreulich, daß es in so rascher olge neu aufgelegt wird, daß die neuesten Befunde jeweils darin enthalten sind.

His (Berlin).

eurologische Wandtafeln. Zum Gebrauch im klinischen, anatomischen und physiologischen Unterricht. Zwei Lieferungen mit zusammen 21 Tafeln in mehrfachem Farbendruck. Herausgegeben von *Friedrich Müller, Friedrich Hiller* und *Hugo Spatz.* J. F. Lehmanns Verlag, München.

Von den neurologischen Wandtafeln ist eine 2. Lieferung herausgekommen. e enthält eine schematische Darstellung der wichtigsten motorischen und nsorischen Bahnen in Gehirn und Rückenmark, die segmentäre Verilung der Hautsensibilität, die Verteilung der Hautsensibilität nach den eripheren sensiblen Nerven mit Angabe der elektrischen Reizpunkte, die rterien des Gehirns, den Verlauf der Sehbahnen, das Verhältnis der otorischen Nerven zu den Rückenmarkssegmenten nebst Lokalisation der ichtigsten Reflexe, die Innervation der Brust- und Baucheingeweide durch ympathicus und Parasympathicus und 2 embryologische Tafeln, die eine it der intrauterinen Entwicklung des menschlichen Gehirns, die andere mit er Markreifung im Gehirn und Rückenmark beim neugeborenen Kind und ndlich eine Tafel mit Darstellung der Großhirnrinde nach *Nissel, Weigert* und *olgi.* Daß die Tafeln eines Lehrers, der wie *Müller* die Nervenkrankheiten im nterricht so eingehend pflegt, praktisch und anschaulich sind, versteht sich on selbst. Zu wünschen bliebe vielleicht eine Tafel für die embryologische ntwicklung der motorischen, sensorischen und sympathischen Elemente zur eranschaulichung des Neurons und des Begriffs der intra- und extramuralen törungen. Damit wäre, wenn man von der feineren Histologie absehen will, as Unterrichtsmaterial für klinische Zwecke vollständig. *His* (Berlin).

trümpell-Seyfarth: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten. Für Studierende und Ärzte. Dr. med. et phil. *Carly Seyfarth.* F. C. W. Vogel, Leipzig.

Das Lehrbuch erschien nunmehr in 27. Auflage, und es ist interessant, wie er Herausgeber sich bemüht, es immer auf dem neuesten Stand zu halten.

Die ganze Anlage bleibt ja die langbewährte, stützt sich hauptsächlich a pathologische Anatomie und klinische Beobachtung, hält sich möglichst fe von Theorie und Hypothese. Wenn auch gelegentlich da und dort der Wuns nach stärkerer Berücksichtigung der letzten Arbeiten wach werden könnte, kann man doch an keiner Stelle sagen, daß die Darstellung rückständig s Viele Kapitel sind ganz neu bearbeitet, darunter gerade solche, die im stark Fluß befindlich sind, z. B. Angina, Bronchialasthma, Lungentuberkulose u. a. Die Einheitlichkeit der Darstellung läßt das Werk immer wieder als Hilfsmitt für den Studierenden besonders empfehlenswert erscheinen. *His* (Berlin).

Über den Stoffwechsel der Tumoren. Von *Otto Warburg.* Arbeiten a dem Kaiser Wilhelm-Institut für Biologie Berlin-Dahlem. IV, 263 Seite mit 42 Abbildungen, Gr. 8°, Preis RM. 16,50; geb. RM. 18,30. Verla von Julius Springer, Berlin 1926.

O. Warburg hat in diesem Buch seine und seiner Mitarbeiter Untersuchung über den Stoffwechsel der Tumoren als Neudruck der Originalarbeiten zusamme gefaßt. Er hat außerdem eine Einleitung über die manometrischen Method und die Eichung der Gefäßkonstanten sowie einige seiner älteren Arbeiten üb die Oxydationsprozesse in den Erythrocyten und im Seeigelei hinzugefügt. I ganzen ist auf diese Weise ein Buch entstanden, das die Ergebnisse der *Wa burg*schen Arbeiten in sinnvoller Weise dem Verständnis näherbringt, wob vor allem auch die Methodik dieser Arbeiten ausführlich dargestellt wird.

Dr. *Petow.*

Differentialdiagnose der Psychoneurosen, funktionellen Neurosen un Erschöpfungszustände. Von Dr. *Waldemar Unger*, leitender Arzt d Sanatoriums Hohenpeissenberg. (Praktische Differentialdiagnosti für Ärzte und Studierende. In Verbindung mit zahlreichen Fac genossen herausgegeben von Dr. *Georg Honigmann*, Professor an d Universität Gießen. Bd. II, Teil 2). VI, 136 Seiten. 3 Abbildunge Mit Register. Oktav. Preis geh. RM. 8.—. Verlag von Theod Steinkopff, Dresden und Leipzig 1927.

Verf. versucht Verbindungen überkommener diagnostischer Begriffe m neueren Lehren. Zuerst gibt er eine systematische Übersicht der Psychone rosen, funktionellen Neurosen und Erschöpfungszustände, gefolgt von d Methodik und Technik der Diagnose, schließlich die Differentialdiagnose a Symptomen und Syndromen. Das Buch ist insofern neuartig, als es sowo moderner interner als auch psychologisch-psychiatrischer Diagnostik in weite Maße gerecht wird. Daß dabei der heutigen Sachlage entsprechend manc Begriffe, Standpunkte und Kritiken anfechtbar sind, soll diesem Versuch, g wisse Krankheitsbilder sowohl von der körperlichen als auch von der psych schen Seite diagnostisch anzugehen, keinen Abbruch tun.

H. Binswanger, Berlin.

(Aus der Physikochemischen Abteilung — Vorstand: Prof. *Schade* — der Medizinischen Universitätsklinik zu Kiel. — Direktor: Prof. *Schittenhelm*.)

Die Onkodynamik der Capillaren und ihre Anwendung auf klinische Fragen.

Von

H. Schade, F. Claussen[1] und **M. Birner.**

Ausgeführt mit Unterstützung durch die Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft.

Mit 23 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 15. Mai 1928.*)

Inhaltsübersicht.

Alle Beurteilung pathologischer Capillarvorgänge ist von dem Stand unserer Kenntnisse über das normale Capillargeschehen abhängig. So sehr auch die letzten Jahre durch eine Zunahme an Wissen über diese kleinsten, funktionell in mancher Beziehung wichtigsten Teile des Kreislaufsystems ausgezeichnet sind, so ist doch immer noch eine erhebliche Unklarheit über die Grundvorgänge der Capillaraustausche bestehen geblieben. Zum Verständnis des vitalen Capillargeschehens ist es eine der wichtigsten Voraussetzungen, daß man in möglichster Schärfe die Gesetzmäßigkeiten kennt, von denen die Vorgänge, losgelöst von aller Beteiligung des Vitalen, beherrscht sind.

---

[1] Jetzt Assistent der I. Medizinischen Klinik in München (Geh. Rat *v. Romberg*).

Teil I.

Die Untersuchung der Modellcapillaren und die allgemeine Onkodynamik capillarer Röhren.

Wenn man von allen vitalen Eigenheiten der Capillaren abstrahiert, so verbleiben als allgemeine physikochemische Kennzeichen der capillaren Durchströmung des menschlichen Körpers die folgenden Besonderheiten: 1. eine große Engheit der Röhren, 2. eine sehr hohe Dialysierfähigkeit der Wand, 3. ein geringer Strömungsdruck und 4. ein erheblicher Kolloidgehalt der durchströmenden Flüssigkeit. Durch die Engheit der Röhren wird bewirkt, daß im Verhältnis zum Inhalt eine große Wandoberfläche für die Austausche zur Verfügung steht. Den Capillarwänden ist die hohe Dialysierfähigkeit eigen, damit die geringe Zeit, während welcher die Flüssigkeit jeweils die Strecke der Capillaren durchströmt, ausreicht, um an der Einzelportion der Flüssigkeit merkliche Stoffaustausche zustande kommen zu lassen; im allgemeinen ist dabei die Dialysierfähigkeit so beschaffen, daß alle echt gelösten Stoffe, nicht aber Eiweiße, durchtreten können. Der niedrige Stand des capillaren Strömungsdruckes hat ein relativ langsames Fließen zur Folge und trägt dadurch ebenfalls zur Förderung der Stoffaustausche bei. Der hohe Kolloidgehalt der Rohrinnenflüssigkeit wirkt im ganzen Verlauf der Capillarstrecke flüssigkeitsanziehend; er ist es vor allem, der nach entsprechendem Absinken des mechanischen Strömungsdruckes die Umkehr der Dialysierströmung über die Capillarstrecke herbeiführt (*Starling*[1], *Bayliss*[2], *Krogh*[3], *Schade* und *Claussen*[4] u. a.).

Sämtliche 4 genannten Besonderheiten sind für die capillare Durchströmung des menschlichen Gewebes wesentlich. Sie alle finden sich bei den „Modellcapillaren" nach *Schade* und *Claussen* realisiert. Die Hauptschwierigkeit für die Reproduzierung bestand in der Vereinigung der geforderten höchsten Dialysierfähigkeit mit der technischen Möglichkeit, aus der brauchbar befundenen Membranmasse sehr enge Röhren von genügender Länge und Haltbarkeit zu formen. Mit der von *Wo. Ostwald* angegebenen Herstellungsweise von „Spontanultrafiltern"[5] gelang es uns, wie schon früher mitgeteilt[6], diese Schwierigkeit zu überwinden und künstliche Capillaren in fast beliebig vergrößertem Maßstab (z. B. bis zu 2 m Länge bei Durchmessern von Bruchteilen eines Millimeters) zu erhalten. An solchen Modellcapillaren ist die nachstehende Unter-

[1] *E. H. Starling*, Journ. of. physiol. **24**, 317. 1899.

[2] *Bayliss*, Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. **15**, 29. 1920.

[3] *Krogh-Ebbecke*, Anatomie und Physiologie der Capillaren. Berlin: J. Springer 1924.

[4] *Schade* und *Claussen*, Zeitschr. f. klin. Med. **100**, 402. 1924. — *Schade*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **32**, 425. 1927.

[5] *Wo. Ostwald*, Kolloid-Zeitschr. **22**, 143. 1918.

[6] *Schade* und *Claussen*, Zeitschr. f. klin. Med. **100**, 402. 1924.

suchung der energetischen Verhältnisse der capillaren Flüssigkeitsaustausche durchgeführt.

A. Die Herstellung der Modellcapillaren nach Schade und Claussen.

Wo. Ostwald (l. c.) beschreibt „Spontanultrafilter", d. h. eiweißdichte Filtermembranen von derart hoher Dialysierbefähigung, daß schon der geringe Eigendruck der im Filtertrichter stehenden Flüssigkeit genügt, um aus kolloiden Lösungen „spontan" kolloidfreie Flüssigkeit mit erheblicher Geschwindigkeit zum Durchtritt durch die Membran zu veranlassen. Diese Filter werden durch Aufgießen von Kollodium auf stark durchfeuchtetes Filtrierpapier hergestellt. Bei unseren Capillaren diente zur Erreichung einer größeren Haltbarkeit und Druckfestigkeit an Stelle des Filtrierpapiers Rohseide als Gerüst. Diese wird zur Vorbereitung in 50 cm lange und 6 cm breite Streifen geschnitten, 24 Stunden in Alkoholäther entfettet und in destilliertem Wasser gut nachgespült. Nach leichtem Auspressen wird dieser noch völlig nasse Streifen auf einer reinen Glasplatte ausgebreitet, sorgfältig glatt gelegt und durch Abtupfen mit Filtrierpapier unter gelindem Druck von noch überschüssigem Wasser befreit. Sodann wird ein gut vorgekühltes 4proz. Ätheralkoholkollodium D. A. B., dem zur besseren Geschmeidigerhaltung 1% Glycerin zugefügt ist, in überreichlicher Menge auf das eine Ende des Streifens gegossen und diese Masse schnell mit einer Glasbrücke[1] zu gleichmäßiger Dicke über den ganzen Streifen ausgestrichen. Wir ließen das Kollodium auf der Seide 15 Minuten an der Luft trocknen, wobei die Oberfläche deutliche Felderung zeigte. Dann wurde das übergeflossene Kollodium an den Längsseiten des Streifens mit einem Messer abgeschnitten, der Streifen teilweise von der Glasunterlage abgelöst und der Länge nach über einen in der Mitte des Streifens angelegten, straff gespannten Messingdraht zusammengefaltet.

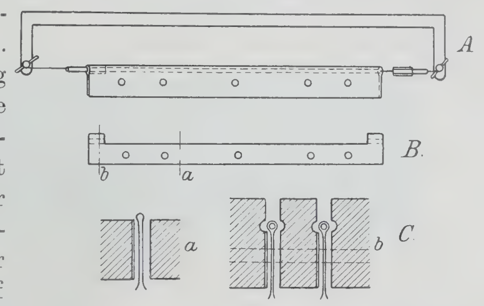


Abb. 1. *Erläuterung zur Herstellung der Modellcapillaren:* A = Eisenbügel mit gespanntem Messingdraht, an dem der Seidenkollodiumstreifen armiert ist; B = Schraubpresse in der Längsansicht; C = Querschnitte bei a und b der Schraubpresse nach Einlegung der Seidenkollodiumstreifen.

[1] Diese „Glasbrücke" ist ein kurzes Glaslineal, welches an seinen beiden Enden (Zwischenabstand etwa 12 cm) von einem Messingdraht (1 mm Dicke) umwickelt ist. Zum Ausstreichen des Kollodiums wird das Lineal auf die hohe Kante gestellt und in dem Abstand, den die Drahtwicklung garantiert, mit schnellem Zuge über den Streifen hingeführt.

Die Straffung des 0,1 mm dicken Messingdrahtes wird, wie die Abb. 1 mit der Figur A zu erkennen gibt, durch Einspannen in einen Eisenbügel erreicht. Auf den Draht waren vorher 2 dünne Glasröhrchen von etwa 1 mm lichter Weite und 4 cm Länge aufgezogen, die zur Hälfte mit Ventilgummischlauch umhüllt sind. Diese Röhrchen werden mit den gummibesetzten Hälften in die Enden des gefalteten Streifens eingeschoben und in dieser Lage mit Paragummi eingeklebt. Auch die inneren Randflächen des Streifens werden in der gleichen Art miteinander verklebt.

Zur Dauereinspannung der gefalteten Streifen im „Capillarmodell" diente uns eine Schraubpresse aus hartem Holz (s. Abb. 1, B und Abb. 2). Fünf gleiche Preßleisten, 50 cm lang, 2,5 cm hoch, 1,5 cm dick, tragen an jedem Ende eine Nase, 2,5 cm lang und 1,5 cm hoch. Die Einzelleisten sind numeriert und werden — in stets der nämlichen Reihenfolge —

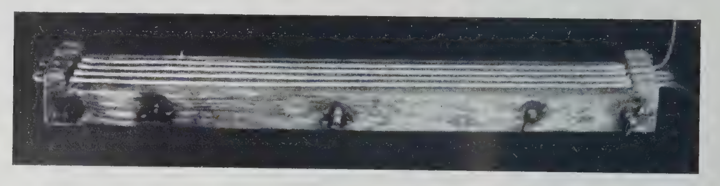


Abb. 2. *Capillarmodell nach Schade und Claussen in fertiger (einfachster) Armierung.*

durch 5 starke Flügelschrauben fest zusammengepreßt gehalten. Von den Flächen, mit denen die Leisten sich gegenseitig berühren, ist immer je eine zur besseren Polsterung mit einem Gummistreifen (z. B. von einer Staubinde) beklebt. An den Berührungsstellen der Nasen sind an beiden Enden in 2,6 cm Höhe Kanäle ausgebohrt, in welche die oben erwähnten Glasröhrchen mit dem Ventilschlauchüberzug gerade hineinpassen (s. Abb. 1, C). Es ist notwendig, alle Holzteile zur Vermeidung des Verziehens im Wasser vorher mit Cellonlack heiß zu durchtränken.

Der gefaltete, noch am Draht hängende Seidenstreifen wird an den Stellen, welche den Schrauben der Presse entsprechen, mit reichlich weiten Löchern versehen und sodann in die Presse eingesetzt. Nun erst wird der Messingdraht in seinem Bügel losgeschraubt und vorsichtig mit gut geglättetem Ende aus der Capillare herausgezogen.

Nach Anfertigung und Einspannung aller 4 Capillaren werden diese in der Presse derart zurecht gezogen, daß sie alle gleichmäßig so wenig hervorragen, als seien sie Röhren mit dem 0,1 mm Messingdraht als Kern. Die eingeklebten Glasröhrchen stehen dabei beiderseits an den Holznasen der Presse um etwa 1,5 cm vor und dienen als Ansätze für die Verbindungsschläuche. Die Abb. 2 zeigt unser Capillarmodell in fertiger (einfachster) Armierung.

Die so armierte Presse stellten wir sodann in eine Zinkblechwanne von 70 cm Länge, 10 cm Breite und 7 cm Höhe (s. Abb. 3). Der Raum von etwa 10 cm Länge an beiden Enden der Presse war ausgefüllt durch je eine Bank aus Zinkblech mit Löchern zum Halten von Manometerröhren. In dieser Wanne ließen wir vor der erstmaligen Benutzung zum Versuch die „Capillaren" 48 Stunden in 0,85 proz. NaCl-Lösung härten. Auch die Aufbewahrung geschah in gleicher Weise. Gut gelungene „Capillaren" sind dabei 8 Tage und länger haltbar.

Die in dieser Art hergestellten Capillaren haben eine Innenwand aus glattem Kollodium, das nach außen hin in ein kompliziert gebautes, zugleich aber festes Maschenwerk übergeht, entstanden durch das Eindringen und die Ausfällung des Kollodiums in der wassergetränkten Seide. Den Inhalt unserer Capillaren bestimmten wir meistens mittels Mikropipette durch Messung der zur Füllung nötigen Wassermenge; nach Abzug des Inhalts der für den Dialysiereffekt unwirksamen Glasröhrchen ist es leicht, die mittleren Durchmesser der Capillaren aus den Daten zu berechnen. Durch Hintereinanderschaltung von 4 Einzelcapillaren erhielten wir so eine Gesamtcapillarstrecke von etwa 2 m Länge mit einer relativ sehr großen dialysierenden Wandfläche (Einzelmaße s. unten).

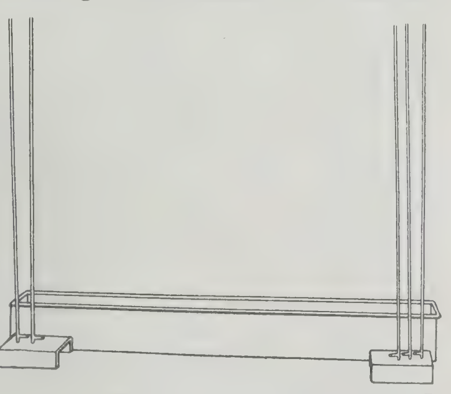


Abb. 3. *Zinkblechwanne und Manometerröhren als Zubehörteile zum Capillarmodell nach Schade und Claussen.*

Die Wandung dieser Capillaren ist für alle echtgelösten Stoffe leicht durchlässig. Ihre Undurchlässigkeit für Eiweiße prüften wir, indem im Vorversuch eine konzentriertere Hämoglobinlösung (frisch durch osmotische Hämolyse von Blutkörperchen bereitet) unter den höchsten, später in Betracht kommenden Drucken hindurchgeschickt wurde. Grob durchlässige Stellen kennzeichnen sich dabei, zumal bei längerem Zuwarten, durch örtliche Rotfärbung in der Außenflüssigkeit[1]. Erst nach Bestehen dieser Probe wurde die Eiweißdichtigkeit chemisch mit Sulfosalicylsäure kontrolliert.

[1] Capillaren mit abnorm durchlässigen Stellen oder gar Löchern sind am besten sofort durch neuangefertigte zu ersetzen, da die Dichtung der Stellen nach unserer Erfahrung zumeist viel mehr Zeit in Anspruch nimmt und dabei doch stets noch unsicher bleibt.

Bei unseren Durchströmungsversuchen waren zumeist 4 Capillaren hintereinander geschaltet, wobei die Verbindung der Einzelcapillaren durch dünne und möglichst kurze Gummischläuche hergestellt wurde. In jeden Verbindungsschlauch waren 2 kleine T-Röhrchen eingesetzt, von denen das eine zur Manometerröhre führte, das andere (durch Schlauch und Klemme verschließbar) zur Entnahme von Flüssigkeitsproben diente. Das Manometerrohr selber war noch wieder, wie sich als nötig herausstellte[1], nach geschehener Endeinstellung durch Klemmen gegenüber der strömenden Flüssigkeit abschließbar. Die Durchströmung fand von einer Druckflasche aus statt, die in ihrer Höhe verstellbar war. Zum Abfangen von Gerinnseln, die sich etwa bei Benutzung von Serum gebildet haben mochten, war dem Capillarmodell noch ein siphonähnlich ausgebuchtetes Glasgefäß vorgeschaltet. Vor und nach jedem Versuch wurde das System mit 0,85% NaCl-Lösung durchspült und mit dieser Lösung gefüllt auch aufbewahrt. Während der Versuche befand sich das Capillarmodell ebenfalls stets eingetaucht in der Außenlösung; ein an der Blechwanne fixierter gebogener Stab hielt dabei den Auftrieb nieder.

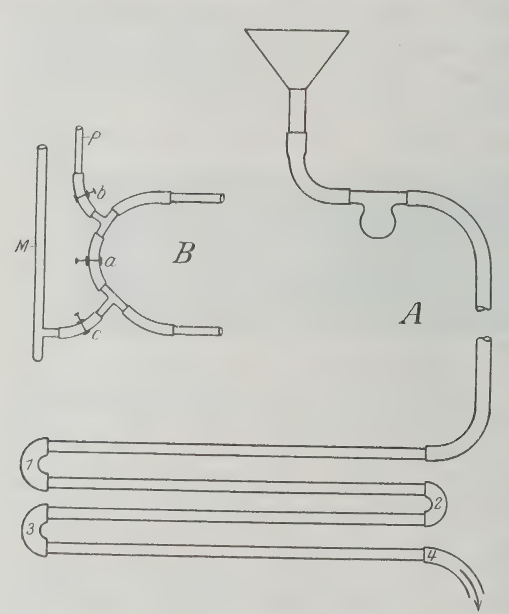


Abb. 4. *Schema der Gesamtarmierung des Capillarmodells.* (Nähere Erläuterung im Text.)

Bei der Herstellung der Capillaren wurde möglichste Gleichheit angestrebt und war auch einigermaßen erreichbar. Zur zahlenmäßigen Orientierung sei auf die später angeführten Einzeldaten verwiesen.

Die Gesamtarmierung des Capillarmodells zur Messung zeigt die Abb. 4: Die Zeichnung *A* macht keine erläuternden Worte nötig. Die Zeichnung *B* läßt daneben die komplizierteren Besonderheiten erkennen, welche an den 3 Orten der Gummischlauchverbindung zwischen den Einzelcapillaren (Orte in Schema *A* mit 1, 2 und 3 bezeichnet) ange-

[1] Durch diese Maßnahme wurde verhütet, daß sich bei der Entnahme der Flüssigkeitsproben die (beim Versuch unbeeinflußt gebliebene) Flüssigkeit aus dem Manometerrohr beimischte.

bracht sind. An allen 3 Orten befand sich ein Manometerrrohr (*M*) und eine Capillare (*P*) zur Probenentnahme der Flüssigkeit. Ferner sind Abklemmungen bei *a*, *b* und *c* vorgesehen. In jenen Versuchen, wo wir mit Drosselung arbeiteten, befand sich am Ort *a* eine exakt stellbare Klemmschraube; sonst haben wir, da die Handhabung schneller und störungsfreier vor sich geht, uns der kleinen, ca. 2 cm langen, in der Chirurgie üblichen Klemmpinzettchen bedient. Die Probeentnahme von Flüssigkeit am Orte *p* geschieht, indem die Klemme *a* geschlossen und möglichst schnell hinterher die Klemme *b* geöffnet wird. Die Klemme *c* dient dazu, nach erreichter Endeinstellung des Manometerrohrs *M* die im Manometerrohr befindliche, am Austausch während der Capillarversuche nicht ordnungsmäßig beteiligte Serummenge vom durchströmenden Serum abschließen zu können; fließt Serum aus den Manometerrohren zu, so geht damit sofort alle Exaktheit der Messungen verloren. Die Probeentnahme ist stets so sorgfältig wie möglich zu gestalten; denn nur bei größter Exaktheit der Beibehaltung aller Verhältnisse vor und während der Entnahme sind die zur Refraktometrie erforderlichen Tropfen des durchströmenden Serums störungsfrei zu gewinnen. Mit der Zahl der Entnahmestellen auf der Capillare wächst schnell die Schwierigkeit des einwandfreien Entnehmens. Am Orte 4 der Zeichnung *A* war zur Konstanteinstellung des Auslaufsdruckes ein Steigrohr von geringerer Höhe (10 cm oder ähnlich) vorgeschaltet, aus dem die Flüssigkeit freien Ablauf hatte. Zur genaueren Bestimmung der Flüssigkeitsmengen lassen sich am Einlauf und Auslauf dieses Capillarmodells noch Meßbüretten in horizontaler Lage hinzufügen. Die Ablesung der Mengen war dann unter Benutzung einer Stoppuhr exakt ausführbar.

Es ist nützlich, die Capillaren zunächst im Durchströmungsversuch mit Kochsalzlösung zu beobachten. Man wird sofort den Grad der Brauchbarkeit erkennen. Gut gelungene Capillaren, zum Vier-Capillaren-Modell zusammengeschlossen und mit den vorbeschriebenen Hilfsapparaten versehen, müssen bei der Durchspülung mit Kochsalzlösung mit einer Exaktheit arbeiten, die geradezu in Erstaunen setzt: so erhielten wir z. B. für 80 cm H_2O Einlaufsdruck mit Pausen nacheinander für je 5 Minuten die Einstrommengen: 4,61; 4,68; 4,70; 4,65; 4,64, abgelesen an der mit Dreiweghahn vorgeschalteten Einlaufsbürette. Auch die Einstellung der Manometerröhren ist außerordentlich empfindlich; tritt irgendwo im Strom ein Hemmnis, z. B. durch Entstehen eines Gerinnsels oder einer Luftblase, die sich in einer Capillare festsetzt, auf, so wird dies meist sofort durch ein Steigen der Manometer vor dem Engpaß und ein Sinken der Manometer hinter dem Engpaß angezeigt.

Zwei Wege zur Verfolgung der Flüssigkeitsaustausche durch die Capillarwand stehen für das Serum zur Wahl: 1. die direkte Messung

des Flüssigkeitsverlustes resp. -zuwachses während der Capillardurchströmung durch Vergleich von Einlauf- und Auslaufsmenge und 2. die refraktometrische Kontrolle des jeweiligen Eiweißgehaltes. Beide Wege sind an der Modellcapillare gangbar, wie das folgende Beispiel zeigen möge.

Durchströmung einer „Einzelcapillare" mit stark verdünntem[1] Serum gegen eine Normosallösung, die durch vorherige 48stündige Dialyse mit dem verdünnten Serum zum Einstand gebracht war.

Einlaufsdruck = 80 cm H_2O; Auslaufsdruck = 30 cm H_2O. Minutendurchlauf = 0,25 ccm.

a) Dialysiererfolg gemäß Volumenmessung:

Eingelaufen (an oberer Meßbürette abgelesen) . . . . = 6,4 ccm
Ausgelaufen (an unterer Meßbürette abgelesen) . . . . = 5,9 „
Differenz . . . . = 0,5 ccm,

d. h. das Serum hat 7,8 Vol. % abgenommen.

b) Dialysiererfolg gemäß Refraktometrie:

n_D vorher 26,28 = 0,912% Eiweiß
n_D nachher 26,62 = 0,987% „
Differenz = 0,075,

d. h. das Serum ist im Eiweißgehalt um 8,3% konzentrierter geworden.

Die Übereinstimmung beider Wege der Messung ist hier ziemlich befriedigend. Bei unseren späteren Messungen am Vier-Capillaren-Modell aber hat sich gezeigt, daß die Refraktometrie als Methode der Wahl unbedingt den Vorzug verdient. Mit der Zahl der Capillarstrecken wird die Gummischlaucharmatur umfangreicher und komplizierter; es ist aber sehr schwierig, während langer Versuche für eine absolute Konstanz des Innenvolumens der sämtlichen beweglichen Schlauchteile zu sorgen; da jede Krümmungsänderung an den Schläuchen bereits Änderungen des Schlauchinnenvolumens mit sich bringt, so ist bei komplizierteren Schlauchsystemen die vergleichende Volumenmessung sehr von Gefahren umgeben. Die Methode der refraktometrischen Konzentrationsbestimmungen des Eiweißes aber ist von dieser Fehlerquelle frei und bei einheitlichem Serum zur Auffindung von Eiweißkonzentrationsänderungen auch sehr zuverlässig; sie hat zudem den großen Vorteil, daß sie — im Gegensatz zur volumetrischen Methode, die immer nur am Einlauf und Auslauf der Capillare anwendbar ist — auch über der Capillarstrecke selber noch an verschiedenen Orten ausgeführt werden kann.

Es ist leichtverständlich, daß die Änderungen, die in der Flüssigkeit beim Durchströmen der Capillarstrecken durch Austausch mit der

[1] Zur Verdünung diente die gleiche Normosallösung, die nachher als Außenmilieu Verwendung fand.

Außenlösung zustande kommen, um so größer sind, je länger — bei sonst gleichen Verhältnissen — die Flüssigkeit in der Capillare verweilt. Um deutliche Ausschläge zu erhalten, ist daher die Beachtung auch des Zeitfaktors wichtig. Wir haben bei den Versuchen an unseren Modellcapillaren die Grenzen von 0,09—0,42 ccm Minutendurchlauf eingehalten.

B. Die Durchströmungsversuche an den Modellcapillaren bei Variation der mechanischen und onkotischen Drucke (bei Ausschließung von osmotischen Wirkungen).

Um übersichtliche Verhältnisse zu gewinnen, haben wir für eine erste Gruppe unserer Durchströmungsversuche an den Modellcapillaren die osmotischen Wirkungen ausgeschaltet, d. h. wir haben zur Durchströmung zunächst nur solche Flüssigkeiten benutzt, die vorher durch Dialyse (24 Stunden und länger) bei sehr großer Grenzfläche[1] mit der als Außenmilieu dienenden Flüssigkeit zu osmotischem Gleichgewicht gebracht waren. Nach Ausschließung der Osmose verbleiben der mechanische Druck und der onkotische Druck als nunmehr praktisch allein wirksame Energien für die Austauschprozesse in der Wand unserer Modellcapillaren. Die allgemeinen Verhältnisse des Zusammenwirkens dieser zwei Drucke sind nach den Arbeitsergebnissen namentlich von *Starling*[2], *Bayliss*[3], *Krogh*[4], *Schade* und *Claussen*[5] theoretisch gut übersehbar.

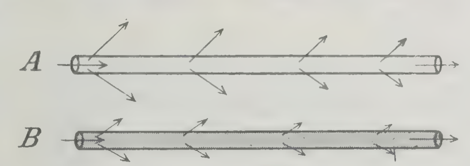


Abb. 5. *Bremswirkung des onkotischen Druckes auf die dialytische Flüssigkeitsauspressung seitens des mechanischen Druckes.* (In Capillare A Durchströmung mit reiner Elektrolytlösung, in Capillare B Durchströmung mit der gleichen, aber daneben kolloidhaltigen Elektrolytlösung).

Die Abb. 5 zeigt bei gleichen mechanischen Druckverhältnissen zwei in der dialytischen Wandbeschaffenheit gleiche Röhren, von denen die eine (Röhre A) von reiner Elektrolytlösung, die andere (Röhre B) von derselben Lösung nach Zugabe eines hydrophilen Kolloids (z. B. Eiweiß) durchströmt sei. An beiden Rohrwandungen wird sodann als Folge des inneren mechanischen Seitenwanddruckes ein dialytisches Ausströmen von Flüssigkeit stattfinden, und zwar über beiden Capillarstrecken mit abnehmender Stärke, da die treibende mechanische Kraft während der Capillardurchströmung von Strecke zu Strecke geringer wird. Der onkotische Druck in der kolloidhaltig-durchströmten Röhre B

[1] Hergestellt durch Einhängen von 20—30 Schleicher- und Schüllschen Dialysierhülsen (à 10 ccm Inhalt) in ein mit der Normosallösung gefülltes Vorbereitungsgefäß.

[2] l. c. [3] l. c. [4] l. c. [5] l. c.

macht sich darin geltend, daß die seitwärts ausgepreßten Flüssigkeitsmengen stets kleiner sind als bei der Röhre A, welche von der gleichen, aber kolloidfreien Lösung durchströmt ist. Der vom Kolloidgehalt ausgehende wasseranziehende Druck kompensiert ständig um einen seinem Eigenwert gleichen Betrag den mechanischen Auspreßdruck und setzt in dieser Art bei der Röhre B gleichmäßig über der ganzen Strecke den Effekt des seitwärtigen Ausströmens von Flüssigkeit herab.

In einem bestimmten Spezialfall (Grenzfall bei Abnahme der mechanischen Energie) werden die hier charakterisierten Allgemeinverhältnisse in einer besonderen Art wirksam. Diese Besonderheit gilt nur bei Durchströmung mit kolloidhaltigen Lösungen; bei Durchströmung mit kolloidfreier Lösung bleibt sie aus. Die Erscheinung entspricht durchaus den theoretischen Erwartungen, sie besteht in dem Folgenden: Wenn man kolloidhaltige Flüssigkeiten in gut dialysierfähigen, capillarengen Röhren sich auslaufen läßt, bis der Strömungsdruck fast Null wird, so zeigt sich über der Endstrecke, wo der mechanische Strömungsdruck dem Nullwert näher rückt, nicht nur ein Versiegen des dialytischen Flüssigkeitsausströmens, sondern es kommt über einer letzten, nicht geringen Teilstrecke der Capillaren zu einer völligen Umkehrung der Wanddurchströmung, zu einem Einströmen von Außenflüssigkeit zur kolloidhaltigen Flüssigkeitsmasse des Rohrinnern. Diese Erscheinung tritt völlig regelmäßig auf. Die Abb. 6 möge diese Verhältnisse veranschaulichen. Beide gezeichneten Capillaren sind außen von einem Elekrolytmilieu umspült zu denken, welches in seiner osmotischen Konzentration zu der im Rohrinnern strömenden Flüssigkeit im Gleichgewicht steht. Die Röhre A, durchströmt von *kolloidfreier* Lösung, läßt mit den eingezeichneten Seitenpfeilen keinerlei Sonderverhalten erkennen: über die ganze Strecke hin findet man mit dem Absinken des Innendrucks schritthaltende Abnahme des dialytischen Seitwärtsausströmens von Flüssigkeit. Die Röhre B, welche bei den gleichen Bedingungen von *kolloidhaltiger* Lösung (etwa Eiweißlösung oder Serum) durchströmt ist, gibt dagegen mit der Richtungsumkehr der Pfeile das Bild eines völlig geänderten Verhaltens: eine Erststrecke des dialytischen Ausstroms, sodann ein Punkt des Stillstandes und hieran anschließend eine Strecke des dialytischen Einstroms.

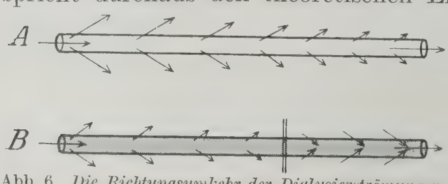


Abb. 6. *Die Richtungsumkehr der Dialysierströmungen als gesetzmäßige Erscheinung über einer Letztstrecke kolloiddurchströmter Capillaren beim „Sichauslaufenlassen" des mechanischen Strömungsdruckes.* (Spezialverhalten der kolloiddurchströmten Capillare B im Gegensatz zur kolloidfrei durchströmten Capillare A).

Zum experimentellen Beleg dieser Besonderheit seien die Versuche 1 und 2 an den Modellcapillaren hier mitgeteilt.

Versuch 1.

Verhalten der Dialysierströmungen an kolloiddurchströmter Capillare bei gewechseltem mechanischen Strömungsdruck (nacheinander auf der gleichen Capillarstrecke).

Als Durchströmungsflüssigkeit diente menschliches Serum; als Außenmilieu wurde Normosallösung, die vorher durch Dialyse mit dem Serum zum osmotischen Ausgleich gebracht war, benutzt. Die Durchströmung geschah im Versuch A mit einem Druck von 80 cm H_2O abfallend bis zu 30 cm H_2O. Im Versuch B wurde dann über derselben Capillarstrecke der Strömungsdruck von 30 cm H_2O zum „Sichauslaufen" bis zu 10 cm H_2O gebracht. Als Grenze zwischen beiden Versuchen wurde der Druckwert von 30 cm H_2O gewählt, weil dies der Betrag des onkotischen Druckes war, den das benutzte Serum aufwies.

A. Durchströmung einer „Capillare" (50 cm lang) bei dem mechanischen Druck 80:30 cm H_2O (die Zahl 80 gilt für den Einlauf, die Zahl 30 für den Auslauf).

Minutendurchlauf: 0,40 ccm.

Dialyseerfolg der Capillarwand während dieser Durchströmung:

n_D vorher = 60,33
n_D nachher = 61,50
Differenz = + 1,17,

d. h. das Serum ist beim Strömungsdruck 80:30 um 3% seines Eiweißgehaltes konzentrierter geworden.

Mithin hat in diesem Maße über der Capillarstrecke ein *dialytischer Ausstrom* stattgefunden.

B. Druchströmung derselben „Capillare" bei dem mechanischen Druck 30 : 10 H_2O.

Minutendurchlauf: 0,24 ccm.

n_D vorher = 61,50
n_D nachher = 60,70
Differenz = — 0,80,

d. h. das Serum ist bei dem Strömungsdruck 30:10 um fast genau 2% seines Anfangsbetrages verdünnter geworden.

Mithin hat jetzt über derselben Capillarstrecke in diesem Maß ein *dialytischer Einstrom stattgefunden.*

Versuch 2.

Richtungsumkehr der Dialysierströmungen (gleichzeitig nebeneinander) auf einheitlicher Capillarstrecke von 1 m Länge.

Zwei Modellcapillaren sind durch ein Zwischenschlauchstück zu einheitlicher Capillarstrecke verbunden.

Messung des mechanischen Strömungsdruckes an 3 Orten:

am Einlauf . . . . . . 80,0 cm H_2O
in der Mitte . . . . . . 25,5 „ H_2O
am Auslauf . . . . . . 13,5 „ H_2O.

Minutendurchlauf: 0,28 ccm.

Dialyseerfolg in der Mitte der Capillarstrecke (Probenentnahme am Zwischenschlauchstück):

n_D vorher = 53,0
n_D nachher = 53,4
Differenz = + 0,4,

d. h. das Serum ist auf der Capillarmitte um diesen Betrag konzentrierter ge
worden.

Dialyseerfolg am Ende der Capillarstrecke:

n_D vorher = 53,4
n_D nachher = 52,7
Differenz = — 0,7,

d. h. das Serum ist gegenüber dem Eiweißgehalt auf der Capillarmitte jetzt wiede
um diesen Betrag verdünnter geworden.

Mithin hat hier *auf der Erststrecke* der Capillaren (81:25,5 mechanischer Druck
ein *dialytischer Ausstrom, auf der Zweitstrecke* der Capillaren (25,5:13,5 mecha
nischer Druck) dagegen ein *dialytischer Einstrom* stattgefunden.

Gestützt auf diese Ergebnisse unserer Vorversuche sind wir daz
übergegangen, das Gegenspiel von mechanischem und onkotischen
Druck über der Capillarstrecke an einem Modell, welches aus 4 Einzel
capillaren zusammengefügt war, detaillierter zu prüfen.

Zunächst haben wir — bei gleichgehaltenem onkotischen Druck[1] —
die *Wirkungen bei Variation der mechanischen Drucke* untersucht.

Versuch 3.

Verschieblichkeit des „Umkehrpunktes" über der Capillarstrecke bei Änderung de mechanischen Strömungsdruckes.

Durchströmung einer Modellcapillare von insgesamt ca. 2 m Länge mit Blut-
serum gegen eine Normosallösung, die durch vorherige Dialyse (wie oben) mit den
Serum zu osmotischem Einstand gelangt ist. Dabei ist für diesen Versuch am
Vier-Capillaren-Modell außer am Einlauf und Auslauf noch auf der Capillarstrecke
selber an den 3 Orten *b*, *c* und *d* (vgl. Schema der Strömungsverhältnisse) die
Möglichkeit zur Probenentnahme vorgesehen. Zugleich wurde an diesen Orten
auch der mechanische Strömungsdruck mit Steigrohren gemessen. Im Versuch A
ist der Einlaufdruck = 80 cm H_2O. Das Gefälle des mechanischen Strömungs-
druckes ist über der Capillarstrecke durch Drosselungen bei *b* und *c* so reguliert
daß an der Capillarmitte bei *c* gerade 30 cm H_2O, d. h. ungefähr Einstand zum
onkotischen Druck des Serums erreicht war. Der Strom hatte am Auslauf *e* noch
eine Steighöhe von 10 cm H_2O zu überwinden. Im Versuch B, beim Übergang
zu 105 cm Einlaufsdruck, blieb die Höhe des Auslaufsdruckes sowie die ein-
gestellte Drosselung unberührt stehen.

Schema der Strömungsverhältnisse:

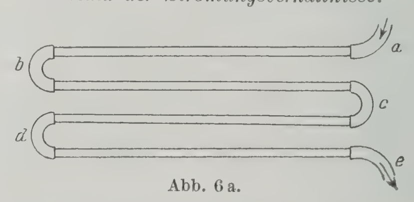


Abb. 6 a.

A. Druchströmung bei Einlaufsdruck = 80 cm H_2O.
Druckabfall $a:b:c:d:e = 80:35:30:25:10$.
Minutendurchlauf: 0,09 ccm.

[1] Diese Gleichhaltung war dadurch ausreichend gesichert, daß wir stets
normales Serum (physiologische Isoonkie) benutzten.

Dialyseerfolg:

n_D bei Einlauf a = 60,05 } Strecke des dialytischen Ausstroms
n_D „ b = 60,41
n_D „ c = **63,39**

n_D „ d = 59,32 } Strecke des dialytischen Einstroms
n_D „ Auslauf e = 59,03

Mithin Lage des Umkehrpunktes in der Gegend von c.
Gesamteffekt am Auslauf e = 2,76% Flüssigkeitsaufnahme.

B. Durchströmung bei Einlaufsdruck = 105 cm H_2O.
Druckabfall $a:b:c:d:e$ = 105:45:40:35:10.
Minutendurchlauf: 0,11 ccm.

Dialyseerfolg:

n_D bei Einlauf a = 60,05 } Strecke des dialytischen Austroms
n_D „ b = 63,48
n_D „ c = 63,52
n_D „ d = **65,09**
n_D „ Auslauf e = 62,69 Strecke des dialytischen Einstroms.

Mithin Lage des Umkehrpunkts in der Gegend von d.
Gesamteffekt am Auslauf e = 6,4% Flüssigkeitsabgabe.

Durch die Steigerung des mechanischen Einlaufsdruckes um noch nicht ganz 2 cm Hg ist hier eine *Verschiebung des Umkehrpunktes* erreicht derart, daß — anstatt der ursprünglichen Gleichheit der Strecken für den dialytischen Aus- und Einstrom — jetzte etwa 3 Einzelcapillaren zum Ausstrom und nur noch *1* Einzelcapillare zum Wiedereinstrom zur Verfügung sind. Der Umkehrpunkt zeigt sich auch hier beidemal an jener Stelle, wo der mechanische Druck gleich ca. 30 cm H_2O, d. h. gleich der onkotischen Druckhöhe ist. In der Gesamtwirkung der Capillare findet diese Verschiebung des Umkehrpunktes durch *Umstellung von 2,8% Flüssigkeitsaufnahme zu 6,4% Flüssigkeitsabgabe* ihren Ausdruck.

Um die Wirkungsweise des mechanischen Druckes auf die Dialysierströmungen an den Capillaren in reiner Art übersehen zu können, war es erforderlich, in diesen Modellversuchen auch ohne alle Drosselungen auszukommen. Dies aber war nur bei Herstellung von 4 möglichst gleichartigen Capillareinzelstrecken zu erreichen. Ein Versuch, bei dem diese Vorbedingung am reinsten erfüllt ist, sei hier als Hauptversuch I angeführt.

Versuch 4.

Hauptversuch I am Capillarmodell: Variation des mechanischen Einstromdruckes.

Durchströmung einer Modellcapillare von insgesamt etwa 2 m Länge mit Blutserum gegen Normosallösung, die durch vorherige Dialyse mit dem Serum zu osmotischem Einstand gebracht ist. Da die Capillaren hinreichend gleichartig waren, war es möglich, jede Drosselung zu vermeiden. Die Capillareinzelstrecken seien durch die folgenden Daten näher charakterisiert:

Nr.	Inhalt ccm	Mittlerer Durchmesser mm	Wirksame Wandfläche qcm	Minutendurchlauf[1] ccm	Filtrationseffekt[1] %
I	0,41	0,66	10,36	0,34	10,0
II	0,39	0,62	9,73	0,29	11,8
III	0,51	0,83	13,03	0,33	13,3
IV	0,55	0,90	14,13	0,34	16,7

In Summa 1,86 ccm Flüssigkeit bei 47,25 qcm Wandfläche.

In dem Versuch sind diese 4 Einzelstrecken nach ihrem Filtrationseffekt[1] i steigender Reihe (wie die Zahlen I, II, III, IV angeben) zum Capillarmodell zu sammengeschlossen, so daß der größere Strömungsdruck allemal an der Capilla strecke mit dem kleineren Filtrationseffekt wirksam ist. Die Druckmessung ge schah in der oben angegebenen Art an den 5 Stellen a, b, c, d und e (siehe Schem S. 592). Nachdem bei der Serumdurchströmung die Endeinstellung der Manomete röhren (ca. $^1/_4$ Stunde) abgewartet war, wurden diese Röhren durch Klemme vom Capillarstrom abgeschaltet. Die Durchströmung aber wurde in völlig de gleichen Weise noch $^3/_4$ Stunde weitergeführt, damit Sicherheit bestand, daß da ganze System in allen seinen Teilen von noch unbeeinflußtem resp. unter andere Bedingungen beeinflußtem Serum frei war, ehe wir mit der Entnahme von Serur zur Analyse begannen. Um möglichst wenig Störung zu setzen, wurden nur a 3 Orten, am Auslauf, in der Capillarmitte bei c und am Einlauf (und zwar auc in dieser Reihenfolge der Orte) Flüssigkeitsproben entnommen. Nach geschehene Entnahme wurden die Manometerröhren vorübergehend wieder eingeschalte um das Gleichbleiben des Strömungsgefälles für die Fortsetzung des Versuchs z kontrollieren. Nach erreichter Druckeinstellung wurde jedesmal wieder eine voll Stunde gewartet.

A. Durchströmung bei Einlaufsdruck = 80 cm H_2O.
Druckabfall $a:b:c:d:e = 80:64:32:14:7$.
Minutendurchlauf: 0,42 ccm.

Dialyseerfolg:

n_D bei Einlauf a = 63,6 (= 9,05 % Eiweiß)
n_D „ Mitte c = 65,7 (= 9,50 % Eiweiß
= 4,97 % Flüssigkeitsabgabe)
n_D „ Auslauf e = 65,7 (= 9,50 % Eiweiß)
Summarisch: Flüssigkeitsabgabe = 4,97 %.

Mithin: *Capillaren im Zustand des Überwiegens des dialytischen Ausstroms*

B. Durchströmung bei Einlaufsdruck = 60 cm H_2O.
Druckabfall $a:b:c:d:e = 60:49:25{,}5:12:7$.
Minutendurchlauf: 0,29 ccm.

[1] Die Werte beziehen sich auf die Durchspülung mit 0,9 proz. NaCl-Lösun bei Einlaufsdruck 80 cm H_2O. Unter „Filtrationseffekt" ist die durch Filtratio ausgeströmte Flüssigkeitsmenge in Prozenten der Einflußmenge verstanden.

Beobachtung 1.

(Von Versuch A durch 1 Stunde Durchlauf zur Vorbereitung getrennt.)

	Auslaufsmenge
. Minute	0,28 ccm
. „	0,28 „
. „	0,29 „
. „	0,30 „
. „	0,31 „
Summa:	1,46 ccm

Dialysiererfolg:

n_D bei Einlauf a = 63,6
n_D „ Mitte c = 65,0
n_D „ Auslauf e = 63,6.

Flüssigkeitsabgabe auf Strommitte = 3,3% resp. 2,7%.)

Iithin: *Capillaren im Zustand des Flüssigkeitseinstands.*

Beobachtung 2.

(Von Beobachtung 1 wieder durch 1 Stunde Durchlaufszeit getrennt.)

	Auslaufsmenge
1. Minute	0,29 ccm
2. „	0,28 „
3. „	0,27 „
4. „	0,30 „
5. „	0,30 „
Summa:	1,44 ccm

Dialysiererfolg:

n_D bei Einlauf a = 63,6
n_D „ Mitte c = 64,7
n_D „ Auslauf e = 63,8.



'. Durchströmung bei Einlaufsdruck = 40 cm H_2O.

Druckabfall $a:b:c:d:e$ = 40:33:17,5:11:7.
Minutendurchlauf: 0,17 ccm.

Dialysiererfolg:

D bei Einlauf a = 63,6 (= 9,05% Eiweiß)
D „ Mitte c = 64,6 (= 9,27% Eiweiß = 2,4% Flüssigkeitsabgabe)
D „ Auslauf e = 63,1 (= 8,94% Eiweiß).

Summarische Flüssigkeitsaufnahme = 1,2%.
Mithin: *Capillare im Zustand des Überwiegens les dialytischen Einstroms.*

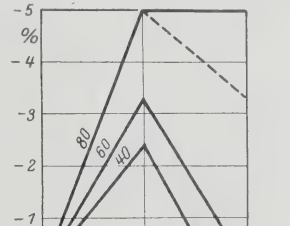


Abb. 7. *Abhängigkeit des Flüssigkeitsaustausches an den Modellcapillaren vom mechanischen Einlaufsdruck* (80, 60, 40 cm H_2O). *Ansteigen* = dialytischer Ausstrom; *Absinken* = dialytischer Einstrom[1].

Die Abb. 7 gibt diese Änderungen der Serumbeschaffenheit beim Durchlaufen der Capillarstrecke in einer zum Vergleich geeigneten Art wieder. Die Abhängigkeit der Dialysierströmungen von der Höhe des mechanischen Druckes tritt hier aufs deutlichste heraus: Ein Einlaufsdruck von 80 cm H_2O führt an der untersuchten Gesamtcapillare ein Überwiegen des dialytischen Ausströmens, ein Einlaufsdruck von 40 cm H_2O ein Überwiegen des dialytischen Einströmens herbei. Zwischen diesen beiden Einstellungsarten der Capillare muß immer irgendwo ein Druckwert zu finden sein, bei dem im Enderfolg der anfängliche Aus-

[1] Die gestrichelte Linie ist hier eingefügt, weil sie dem sonst von uns beobachteten Verhalten entspricht. Der horizontale Verlauf ist nur in dem hier beschriebenen Versuch gefunden. Die Frage, ob solches Verhalten im Einzelfall möglich ist oder auf einem Beobachtungsfehler dieses sonst sehr reinen Hauptversuches (der im Hauptversuch IV noch seine weitere Fortsetzung findet) beruht, muß offen bleiben, ist vorerst auch nur von geringer Bedeutung.

strom durch den nachherigen Wiedereinstrom gerade ausgeglichen wird. In dem obigen Versuch ist dies bei 60 cm Wasserdruck gefunden; für diesen Einlaufsdruck stellt die gegebene Gesamtcapillarstrecke bei der Serumdurchströmung eine „*Strecke des summarischen Flüssigkeitseinstands*“ dar.

Schon bevor uns die Herstellung der zu vorstehendem Versuch geeigneten Capillaren gelang, hatten wir auf anderem Wege in technisch bequemerer Art, d. h. durch abgepaßte Drosselungen innerhalb des Bereichs der Capillarstrecken, die Einstellung der Dialysierströmungen auf summarischen Flüssigkeitseinstand erreicht. Der Versuch 5 mag hier als ein Beispiel dienen:

Versuch 5.

Einstellung einer Capillare auf summarischen Flüssigkeitseinstand durch abgepaßte Stromdrosselung innerhalb des Bereichs der Capillarstrecke selber.

Durchströmung eines Vier-Capillaren-Modells mit Serum gegen eine Normosallösung, die durch vorherige Dialyse zum osmotischen Ausgleich miteinander gebracht sind. Hinter der 1. und 2. Einzelcapillarstrecke (bei b und c) sind auf die Schlauchverbindungen Klemmschrauben aufgesetzt, mit denen Drosselungen des Stroms ausgeführt werden können. Auch in dieser Art war eine Einregulierung der Gesamtcapillaren auf praktischen Flüssigkeitseinstand zu erhalten:

Einlaufsdruck = 80 cm H_2O.
Druckabfall nach Einregulierung: $a:b:c:d:e = 80:56{,}5:19{,}5:11:6{,}5$.
Minutendurchlauf = 0,10 ccm.

Dialyseerfolg: n_D bei Einlauf $a = 60{,}5$
n_D „ Mitte $c = 63{,}9$
n_D „ Auslauf $e = 60{,}8$.

Wie schon aus dem Gelingen solcher Einstellungsversuche hervorgeht, sind die Dialysierströmungen nicht nur vom Einlaufs- und Auslaufsdruck an den Enden der Capillaren, sondern ebenfalls von der speziellen Art des Druckabfalls innerhalb der Capillarstrecke abhängig. Im Versuch 6 sei gezeigt, daß die Abhängigkeit vom Gefälle des mechanischen Druckes auch dann deutlich hervortritt, wenn die mechanischen Drucke zu beiden Enden der Capillare völlig gleich gehalten werden.

Versuch 6.

Variation des Druckgefälles innerhalb der Capillarstrecke (Ein- und Auslaufsdruck gleichbleibend).

Durchströmung einer Modellcapillare von insgesamt etwa 2 m Länge mit Blutserum gegen Normosallösung, die durch vorherige Dialyse mit dem Serum zu osmotischem Einstand gelangt ist. Die 4 Einzelcapillaren waren andere als im Hauptversuch I, sie waren durchschnittlich enger. Ihr Inhalt betrug Nr. I = 0,30, Nr. II = 0,20, Nr. III = 0,36 und Nr. IV = 0,60 ccm. Diese Capillaren wurden in der genannten Reihe zusammengeschlossen, so daß am Auslauf die weiteren lagen. Der Ein- und Ausstrom wurde konstant bei 80, resp. 10 cm H_2O eingestellt. Hierbei erwies sich ohne Drosselung der mechanische Druck auf den

Strommitte unterhalb 20 cm H_2O. Zur Variierung des Druckgefälles über der Capillarstrecke wurde Stromdrosselung (vermittelst Klemmschraube) bei der Mitte c ausgeübt; der Ein- und Auslaufsdruck der Gesamtcapillare blieb dabei auf den eingestellten Beträgen erhalten.

A. Druckeinstellung an Capillarmitte auf 20 cm H_2O.

Druckgefälle $a:b:c:d:e = 80:67:20:14:10$.
Minutendurchlauf: 0,33 ccm.

Dialysiererfolg:

n_D bei Einlauf a = 60,25 (= 8,33% Eiweiß)
n_D ,, Mitte c = 59,78 (= 8,23% ,,)
n_D ,, Auslauf e = 59,12 (= 8,08% ,,).
Auf Erststrecke a—c Flüssigkeitsaufnahme = 1,2%.
Auf Zweitstrecke c—e Flüssigkeitsaufnahme = 1,9%.

B. Druckeinstellung an Capillarmitte auf 30 cm H_2O.

Druckgefälle $a:b:c:d:e = 80:70:30:15:10$.
Minutendurchlauf: 0,30 ccm.

Dialysiererfolg:

n_D bei Einlauf a = 60,25 (= 8,33% Eiweiß)
n_D ,, Mitte c = 60,40 (= 8,36% ,,)
n_D ,, Auslauf e = 59,19 (= 8,10% ,,).
Auf Erststrecke a—c Flüssigkeitsabgabe = 0,4%.
Auf Zweitstrecke c—e Flüssigkeitsaufnahme = 3,1%.

C. Druckeinstellung an Capillarmitte auf 40 cm H_2O.

Druckgefälle $a:b:c:d:e = 80:72:40:13,5:10$.
Minutendurchlauf: 0,20 ccm.

Dialysiererfolg:

n_D bei Einlauf a = 60,25 (= 8,33% Eiweiß)
n_D ,, Mitte c = 61,00 (= 8,49% ,,)
n_D ,, Auslauf e = 58,97 (= 8,06% ,,).
Auf Erststrecke a—c Flüssigkeitsabgabe = 1,9%.
Auf Zweitstrecke c—e Flüssigkeitsaufnahme = 5,3%.

D. Druckeinstellung an Capillarmitte auf 50 cm H_2O.

Druckgefälle $a:b:c:d:e = 80:74:50:13,5:10$.
Minutendurchlauf: 0,17 ccm.

Dialysiererfolg:

n_D bei Einlauf a = 60,25 (= 8,33% Eiweiß)
n_D ,, Mitte c = 61,66 (= 8,63% ,,)
n_D ,, Auslauf e = 58,75 (= 8,01% ,,).
Auf Erststrecke a—c Flüssigkeitsabgabe = 3,5%.
Auf Zweitstrecke c—e Flüssigkeitsaufnahme = 7,7%.

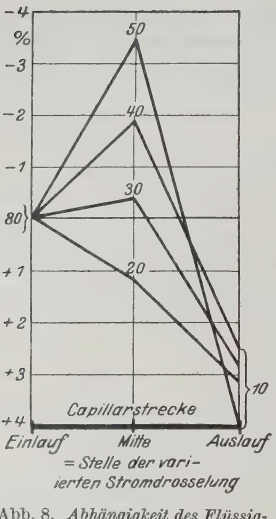


Abb. 8. *Abhängigkeit des Flüssigkeitsaustausches an den Modellcapillaren vom Druckgefälle im Bereich der Capillarstrecke selber. Ansteigen* = dialytischer Ausstrom; *Absinken* = dialytischer Einstrom. (Die beigefügten Zahlen 20, 30, 40 und 50 geben den jeweils zugehörenden Druck der Strommitte an; der Druckabfall der Gesamtstrecke blieb dabei gleich: 80 cm am Einlauf und 10 cm am Auslauf.

Die Abb. 8 gibt diese Messungen graphisc[h] wieder. Das Verhalten auf der Erststreck[e] der Capillaren, gemessen am Ort, wo di[e] Drosselung geschieht, läßt sehr deutlich di[e] Abhängigkeit vom Grad der Stromdrosselun[g] erkennen: Der dialytische Ausstrom bis zu[r] Mitte der Capillare ist um so stärker, je meh[r] das Bestehenbleiben hoher Drucke über de[n] ersten Hälfte der Gesamtcapillaren durch di[e] Drosselung bewirkt ist. Sehr viel komplizierte[r] liegen die Verhältnisse auf der Capillarstreck[e] hinter der Drosselungsstelle. Hier ist eine Ver[-] gleichung untereinander in einfacher Art über[-] haupt nicht mehr möglich, da schon die An[-] fangszustände verschieden sind und zuden[n] auch die weiteren Einzelfaktoren (Größe de[s] Druckabfalles, Durchströmungsgeschwindig[-] keit, Hinzukommen von Besonderheiten hin[-] ter der Drosselungsstelle usw.) stark variieren.

Wir sind sodann zur Prüfung der *Verhältniss[e] bei Variation des onkotischen Druckes* übergegan[-] gen. Indem wir die Einstellung der mechanische[n] Druckverhältnisse konstant hielten, hat uns da[s] Capillarmodell die folgenden Befunde ergeben.

Versuch 7.

Hauptversuch II am Capillarmodell: Variation des onkotischen Druckes.

Durchströmung einer Modellcapillare (dieselbe wie in Versuch 6) von ins[-] gesamt etwa 2 m Länge mit unverdünntem und verdünntem Serum gegen Normosal[-] lösung als Außenmilieu. Das Serum besaß einen onkotischen Druck von 2,6 cm Hg entsprechend 33,8 cm H_2O. Die Verdünnungen dieses Serums wurden mit der[-] selben Normosallösung vorgenommen, die vorbereitend 24 Stunden mit den[m] Serum bei großer Grenzfläche in Dialyseaustausch gestanden hatte und die zu[-] gleich im Versuch als Außenmilieu diente. Mit Absicht sind wir im Versuch mi[t] unverdünntem Serum von einer mechanischen Druckeinstellung der Modell[-] capillaren ausgegangen, bei welcher ein geringes Überwiegen des dialytischen Ein[-] stroms gegeben war: Druckeinstellung $a:b:c:d:e = 80:72:40:13{,}5:10$. Diese Ein[-] stellung sowie der Ausgangsversuch A ist identisch mit der im Versuch 6 unter (aufgeführten Messung. Die mechanische Druckeinstellung blieb ungeände[rt] während der weiteren Versuche B und C stehen.

A. Durchströmung mit unverdünntem Serum:

Onkotischer Druck = 33,8 cm H_2O.
Minutendurchlauf: 0,20 ccm.

Dialysiererfolg:

n_D bei Einlauf a = 60,25 (= 8,33% Eiweiß)
n_D „ Mitte c = 61,00 (= 8,49% Eiweiß = 1,9% Flüssigkeitsabgabe)
n_D „ Auslauf e = 58,97 (= 8,06% Eiweiß = 5,1% Flüssigkeitsaufnahme).
Summarisch: Flüssigkeitsaufnahme = 3,2%.
Mithin: *Capillare im Zustand geringen Überwiegens des dialytischen Einstroms.*

B. Druchströmung mit Serum, das um $^1/_4$ mit Normosallösung verdünnt ist.

Eiweißgehalt, nach dem Grad der tatsächlichen Verdünnung berechnet = 6,20%.
Onkotischer Druck nach Tabelle[1] = etwa 24,7 cm H_2O.
Minutendurchlauf: 0,21 ccm.

Dialysiererfolg:

n_D bei Einlauf a = 49,38 (Anfangswert = 6,20% Eiweiß[2])
n_D „ Mitte c = 51,01 (= 6,54% Eiweiß = 5,5% Flüssigkeitsabgabe)
n_D „ Auslauf e = 49,80 (= 6,28% Eiweiß = 4,2% Flüssigkeitsabnahme).
Summarisch: Flüssigkeitsabgabe = 1,3%.
Mithin: *Capillare im Zustand geringen Überwiegens des dialytischen Ausstroms.*

C. Druchströmung mit Serum, das um $^1/_2$ mit Normosallösung verdünnt ist.

Eiweißgehalt, nach dem Grad der tatsächlichen Verdünnung berechnet = 4,11%.
Onkotischer Druck nach Tabelle[1] = etwa 15,6 cm H_2O.
Minutendurchlauf: 0,25 cm.

Dialysiererfolg:

n_D bei Einlauf a = 39,13 (Anfangswert = 4,11% Eiweiß[2])
n_D „ Mitte c = 41,60 (= 4,66% Eiweiß = 13,4% Flüssigkeitsabgabe)
n_D „ Auslauf e = 41,12 (= 4,55% Eiweiß = 2,7% Flüssigkeitsaufnahme).
Summarisch: Flüssigkeitsabgabe = 10,7%.
Mithin: *Capillare im Zustand starken Überwiegens des dialytischen Ausstroms.*

Auch hier sei das Ergebnis in der Abb. 9 (S. 600) graphisch registriert. Die den Kurven beigefügten Zahlen $^1/_1$, $^3/_4$ und $^1/_2$ kennzeichnen die Größe des jeweils zugehörigen onkotischen Druckes. Da die hier benutzten Capillaren andere und engere waren als im Versuch der Abb. 7, so ist ein Vergleich der Abb. 7 und 9 im quantitativen Sinne ausgeschlossen. Aufs deutlichste aber erkennt man, daß jede Verringerung des onkotischen Druckes eine Wirkung gleichsinnig zu derjenigen einer Vermehrung des mechanischen Einstromdruckes hervorbringt. *Der mechanische Strömungsdruck und der onkotische Druck sind sonach für die Dialysierströmungen des Capillarmodells als antagonistische Energien wirksam. Bei beiden Drucken haben, wie die vorstehenden Versuche zeigen,*

[1] Tabelle siehe *H. Schade* und *F. Claussen*, Zeitschr. f. klin. Med. **100**, 382. 1924.

[2] Serum mit Normosal verdünnt fügt sich nicht mehr der üblichen Berechnung nach der Reiss schen Tabelle. Daher ist hier der aus den tatsächlichen Volumverhältnissen nach der Verdünnung berechnete Wert als Basis eingesetzt und von da ab dann die übliche Differenzberechnung durchgeführt.

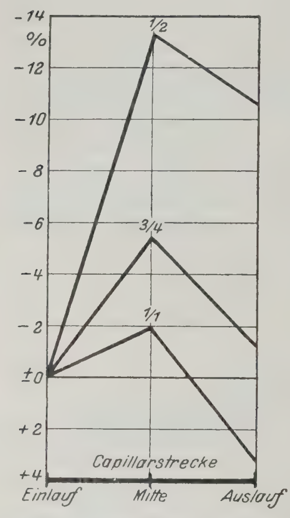


Abb. 9. *Abhängigkeit des Flüssigkeitsaustausches an den Modellcapillaren vom onkotischen Druck* ($^1/_1$, $^3/_4$ und $^1/_2$). *Ansteigen* = dialytischer Ausstrom; *Absinken* = dialytischer Einstrom. (Capillaren enger als bei Abb. 7; Maßstab gegen früher auf $^1/_2$ verkleinert.)

bereits kleinste Änderungen deutliche Unterschiede in den Dialysierströmungen zur Folge.

Die Art des antagonistischen Zusammenwirkens tritt am klarsten bei dem statischen System einer Onkometermembran hervor: der onkotische Druck hat hier direkt sein Maß in der Größe des mechanischen Druckes, der entgegenwirkend erforderlich ist, um die Flüssigkeitsbewegung durch die Membran hindurch zum Stillstand zu bringen. Auch beim kinetischen System der Modellcapillaren ist diese prinzipielle Gleichheit im Wirkungsgrad der mechanischen und der onkotischen Energie vorhanden. Aber bei strömender Flüssigkeit kommt für die mechanische Energie dadurch eine Besonderheit hinzu, daß der mechanische Druck ein gerichteter ist; er läßt sich theoretisch in 2 Komponenten zerlegen, eine Druckkraft in der Richtung des Flüssigkeitshauptstromes und eine Druckkraft senkrecht hierzu mit der Richtung gegen die Capillarwand. Nur die letzte Komponente, der „Seitenwanddruck", kommt jeweils als Antagonist des onkotischen Druckes in Betracht.

C. *Die Sonderstellung des osmotischen Druckes.*

In den bisherigen Versuchen wurden sorgfältigst die osmotischen Membranwirkungen ausgeschaltet. Als wir nunmehr dazu übergingen, die osmotischen Drucke in Beträgen, wie sie den genannten mechanischen und onkotischen Drucken in der Größenordnung entsprachen, an den Modellcapillaren in Wirkung zu setzen, sind wir durch die *völlige Ergebnislosigkeit dieser osmotischen Versuche* überrascht. Selbst bei osmotischen Druckdifferenzen, welche ein Mehrfaches der obigen Druckgrößen betrugen, blieb die Dialysierströmung an den Modellcapillaren ohne erkennbare Beeinflussung.

Was lag hier vor? Worin mochte dieses Ausbleiben der Beeinflussung seine Ursachen haben? Um eine Antwort auf diese Fragen zu finden, war eine systematische Untersuchung, die bis auf die statischen Verhältnisse hat zurückgreifen müssen, unvermeidlich.

Es scheint nahe zu liegen, als Ursache an eine zu große Dicke unserer Membran zu denken. Wir haben oftmals bei unseren Capillarmodellversuchen beobachten können, daß die Austausche durch die Membran in beiden Richtungen kleiner wurden, wenn die Dicke der Capillar-

nembran und damit auch die Zeit, welche zum Durchwandern der Membran erforderlich ist, zunahm. Dies aber machte sich dann auch bei den Wirkungen des mechanischen und des onkotischen Druckes bemerkbar. Hier steht indes eine Erscheinung ganz anderer Art zu erklären. Unsere Frage muß lauten: worauf beruht es, daß eine dialytische Membran, die auf mechanische und onkotische Druckwirkungen vorzüglich anspricht, gegenüber dem osmotischen Druckwirkungen gleichen Grades im Ansprechen versagt? Es kann nicht ein Faktor sein, der für alle 3 Druckarten ziemlich gleichmäßig gilt, sondern nur ein solcher Faktor kommt zur Erklärung in Betracht, dessen Wirken mehr oder weniger spezifisch gerade die osmotische Energie betrifft.

Der Einfluß der Osmose auf die dialytischen Wanddurchströmungen am Capillarmodell ist letzten Endes davon abhängig, wieviel Flüssigkeitsverschiebung der osmotische Druck an den dialytischen Membranen zu Wege bringt. Es war daher die Aufgabe, die osmotischen Flüssigkeitsverschiebungen an dialytischen Membranen zu messen. Am leichtesten ist dies bei ruhenden Systemen durch vergleichende Beobachtung der jeweiligen osmotischen Steighöhe ausführbar. Solche Untersuchungsrichtung ist bislang noch wenig beachtet. Und doch haben wir gerade bei diesen Versuchen die entscheidenden Aufschlüsse gewonnen. Diese Ergebnisse sind ein wichtiger Teil der gesamten Onkodynamik geworden, wichtig nicht nur für die Modellcapillaren, sondern, wie weiter unten zu zeigen sein wird, ganz besonders auch für die Capillaren im menschlichen Gewebe. Es ist daher unerläßlich, nicht allein die Folgerungen aus dieser Untersuchung, sondern auch die experimentellen Belege in strengster Auswahl des Nötigsten hier niederzulegen. Nachdem dies in dem Abschnitt „Statische Verhältnisse" geschehen ist, wird sodann (von S. 617 an) die Weiterführung unserer Untersuchungen am Capillarmodell zu bringen sein.

1. Statische Verhältnisse die Wirkung des osmotischen Druckes an dialytischen Membranen.

Bei einer Beschränkung der Versuche auf die zu unseren Modellcapillaren benutzten Spezialkollodiummembranen stand keine grundsätzliche Klärung zu erwarten. Die Untersuchung mußte vielmehr von einer der besser bekannten Dialysiermembranen den Ausgang nehmen. Wir haben die Fischblasenmembranen des Handels (wegen größerer Zartheit die französische Marke) gewählt. Zu diesen statischen Dialysierversuchen bedienten wir uns der beistehend abgebildeten Apparatur, die in ihrer einfachsten Form[1] aus 2 mit Glasschliff ineinander

[1] Bei einer anderen Form, die wir zum Zweck von Druckmessung (siehe unten) benutzten, geschah die Membranbefestigung zwischen Messingrändern vermittelst Schraubklemmung.

passenden Glaszylindern a und b von gleichem Inhalt (z. B. 20 ccm nach Einlegung der Membran gemessen) besteht, von denen jede mit einem Steigrohr (2 mm Weite) versehen ist (Abb. 10). Die Fischblasenmembran (gleichmäßig gute Stellen aussuchen!) wurde straffgespannt zwischen die übereinander greifenden Glasschliffe eingeklemmt, wobei mit Kollodium und Wachs für eine vollkommene Dichtung gesorgt wurde[1]. Die Füllung der zwei so entstehenden Innenräume geschah von den Steigrohren aus vermittelst Capillarpipetten. Diese Dialysierapparate, die leicht in der erforderlichen Anzahl (etwa 6) zu beschaffen sind, werden mit Stativ in genau senkrechter Lage aufgestellt, und die gleichmäßige Füllung beider Seiten mit einer Libelle kontrolliert. Es ist der Vorzug dieser Versuchsanordnung, daß die beiderseitigen Flüssigkeiten vor Verdunstung geschützt sind, und daß sich aus der gleichzeitigen Ablesung beider Steigrohre eine sichere Kontrolle über die Dichtigkeit der Apparatur ergibt. Auch ist die Messung, da stets nur die Differenz der Steighöhen notiert wurde, weitgehend von der Temperatur unabhängig. Die Dialysierfläche der Fischblasenmembran betrug 3,6 qcm.

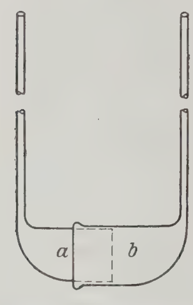


Abb. 10. *Schema der benutzten Dialysierapparate.* ¹/₄ natürl. Größe.

Allen Versuchen über Dialyse ist gemeinsam, daß es schwer hält, zu einem vergleichbaren Zahlenmaterial zu kommen. Auch bei einheitlicher Apparatur gingen die Ergebnisse, die wir an den verschiedenen Einzelexemplaren der gleichen Membransorte erhielten, immer etwas auseinander; die Abb. 11 läßt mit den gestrichelten Linien die bei solchen Messungen übliche Streuung erkennen. In zweierlei Art ist eine wirksame Einengung dieser Streuungen zu erreichen: entweder man sucht durch voraufgeschickte Aichungsmessungen Membranen von möglichst übereinstimmender Dialysierfunktion heraus, oder man stellt die gewünschten Dialysierversuche nacheinander an einer und derselben Membran an und prüft dabei am Schluß der Versuchsserie auf das Erhaltensein der Membraneigenart durch Wiederholung des Erstversuchs. Wir haben mit beiden Arten der Sicherung gearbeitet: wo es galt, Lösungen der gleichen Art in steigenden Konzentrationen zu untersuchen, hat sich uns die letztere Art des Vorgehens als beste bewährt; im Fall der Vergleichung von Lösungen verschiedener Stoffe haben wir

[1] Die Fischblase (trocken) wurde zunächst mittelst Äthercollodium über die Öffnung des Teiles a (Abb. 10) befestigt. Sodann wird der Teil b mit dem Schliff in geschmolzenes Bienenwachs (Cera flava) getaucht, zu seiner Erwärmung kurze Zeit darin belassen und dann rasch über den mit der Membran versehenen Teil geschoben. Bis zur Erstarrung des Wachses ist der Apparat als Ganzes um die eigene Achse zu drehen. Man erreicht so einen vollkommenen dichten Abschluß.

die erstgenannte Art zu Hilfe genommen, sofern sich uns zeigte, daß den Membranen ein Wechsel in der Art der in der Lösung enthaltenen Stoffe nicht gleichgültig war.

Noch eine zweite Schwierigkeit besteht. Die maximale Steighöhe wird bei den Lösungen der einzelnen Substanzen zu ganz verschiedenen Zeiten erreicht: bei den gut diffusiblen Stoffen (Harnstoff, Kochsalz, Normosal) tritt sie für unsere Apparatur in etwa 12—24 Stunden ein, bei der schwerer diffusiblen Dextrose oder bei den (auf die Membran bezogen) indiffusiblen Eiweißen erheblich später, resp. sie läßt sich, ohne daß Zersetzungen dazwischentreten, überhaupt nicht exakt bestimmen. Für die Beurteilung der Verhältnisse bei unseren Modellcapillarversuchen ist jedoch allein die Anfangsgeschwindigkeit der Austausche wichtig. Wir haben daher als Vergleichswerte im allgemeinen die Dialyseergebnisse nach 24 Stunden, für besondere Zwecke die Dialyseergebnisse nach 2 Stunden benutzt. In den Tabellen sind zur Ergänzung stets auch die weiteren Messungen, die sich auf längere Zeiträume beziehen, angeführt.

a) Dialysierversuche gegen Aq. dest.

Die Verhältnisse sind am übersichtlichsten, wenn man die zu prüfenden Lösungen eine mosmotischen Nullwert gegenüberstellt, d. h. wenn man gegen aqu. dest. dialysiert. Die Tab. 1 (S. 604) gibt an einem Einzelbeispiel vergleichend für Serum ($\Delta = 0{,}56$) und für Normosallösung (Δ auf 0,56 eingestellt) den Gang der Wasserbewegung bei der Dialyse an dieser Fischblasenmembran wieder.

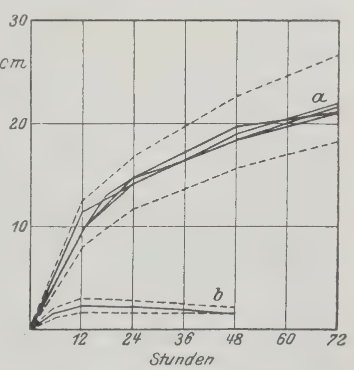


Abb. 11. *Dialytische Steighöhen gegenüber Ag.-dest. a) von Serum; b) von serumisotonischer Normosallösung.*

Wie man aus der zugehörigen Abb. 11 erkennt, bringen Serum und Normosallösung trotz des gleichen osmotischen Druckes eine sehr verschiedene Steighöhe hervor: das Serum erreicht in 24 Stunden etwa den Wert 14, die Normosallösung nicht den 5. Teil dieses Anstiegs, im Mittel nur etwa 2,5 cm. Die beiden Messungen der Tab. 1, die an einer und derselben Membran angestellt wurden, sind hier durch vollausgezogene Kurven wiedergegeben; für das Serum sind ergänzend, gleichfalls vollausgezogen, einige weitere Kurven aufgenommen, die an vorher durch Aichungsversuche ausgewählten Fischblasenmembranen erhalten wurden. Die gestrichelten Kurven daneben mögen ein Bild von der Breite der Streuung geben, die man erhält, wenn die Messungen an 6 Apparaten mit

Tabelle 1.
Steighöhen (Millimeter) bei der Dialyse von Serum und isotonischer Normosallösung gegen Aq

	Stunden																		
	1/2	1	1½	2	3	4	5	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	6
Serum	3	8	13	17	22	28	34	43	66	94	120	131	139	146	155	164	173	184	2
Normosallösung serumisotonisch	2,5	5	7	9,5	11	13	14,5	16	20	22	21,5	21	20,5	20	18,5	18	17	15,5	–

Tabelle 2. *Steighöhen (Millimeter) bei der Dialyse serumisotonischer Lösungen gegen Aq*

	Stunden																	
	1/2	1	1½	2	3	4	5	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48
Dextrose isotonisch 5,44 %	5,5	12,5	—	25,5	48	72	91,5	103	140	176	213	249	283	310	342	362	376	385
NaCl 0,9 %	2,5	4	7	8,5	12,8	15,5	18,5	21,5	32	38	42,5	45,5	48	47	41	38	—	32
Harnstoff isotonisch 1,82 %	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,2	3,5	4,5	5	5,5	5,8	6,2	6,5	6	6	6	5

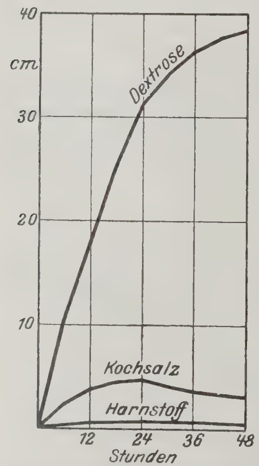


Abb. 12. *Dialytische Steighöhen gegenüber Aq. dest. von serumisotonischen Lösungen. (Harnstoff, Kochsalz, Dextrose.)*

verschiedenen Membranen der gleichen Sorte ohne vorherige Auswahl ausgeführt werden. Wie man sieht, ist die Steighöhendifferenz zwischen Normosallösung und Serum so groß, daß sie eindeutig alle Streuung überragt. Zwischen dem Serum und der Normosallösung, die im osmotischen Δ-Werte einander gleich sind, besteht für die Dialyse der Hauptunterschied darin, daß das Serum in seinen Eiweißen Kolloide besitzt, die Normosallösung aber wenigstens im praktischen Sinne kolloidfrei[1] ist. Auf den Druck dieser Serumkolloide, der etwa 37 cm Wasserhöhe beträgt, dürfte im wesentlichen der hier beobachtete Mehranstieg (ca. 12 cm in 24 Stunden) des Serums zurückzuführen sein. Im schroffsten Gegensatz zu dieser Kolloidwirkung aber steht die ganz außerordentlich geringe Wirksamkeit der echt gelösten Substanzen: sowohl in der Normosallösung als auch im Serum besitzen die echtgelösten Substanzen entsprechend ihrem $\Delta = 0{,}56$ einen osmotischen Druck von mehr als 70 m Wassersäule und bringen trotzdem gegenüber Aq. dest. im Dialysiereffekt an der Fischblasenmembran in 24 Stunden nur Steighöhen von 1,5—3 cm hervor!

[1] Mit dem Onkometer von *Schade* und *Claussen* war in der Normosallösung ein onkotischer Druck überhaupt nicht meßbar, d. h. sein Wert liegt sicher unterhalb 2 mm Hg.

Diese Verhältnisse sind in den Versuchen der Tab. 2 weiter verfolgt. Schon hier sei erwähnt, daß sogenannte „gerichtete Membraneinflüsse“ bei den von uns untersuchten Membranen nie bemerkbar waren; innerhalb der Streuungsgrenzen erwies es sich stets als gleich, wie die Seitenverteilung der beiden Flüssigkeiten vorgenommen wurde. Die Abb. 12 (S. 604) stellt mit gleichen Maßstab wie in Abb. 11 den Gang der Flüssigkeitsverschiebungen dar, welche nach Tab. 2 von den untereinander isotonischen Harnstoff-, Kochsalz- und Dextroselösungen (sämtlich $\Delta = 0{,}56$) bei der Dialyse gegen Aq. dest. an einer und derselben Fischblasenmembran innerhalb 24 Stunden hervorgebracht wurden. *Trotz der osmotischen Isotonie sind die Steighöhen sehr verschieden.* In der Abstufung der Steighöhen dieser Lösungen zeigt sich die bekannte Reihe: Harnstoff $<$ Kochsalz $<$ Zucker. Schon nach 2 Stunden (s. Tab. 2) ist die Dextrose hinsichtlich der Wasserverschiebung an der Fischblasenmembran um etwa ein dreifaches wirksamer als Kochsalz und übertrifft den Harnstoff gar um das zwölffache. Weit über diese Unterschiede hinaus aber muß bei allen 3 Stoffen wieder die ganz außerordentliche Niedrigkeit der Anstiege auffallen, wenn man berücksichtigt, daß die gesamte osmotische Energie — für jede der drei Lösungen ein Druck von 70 m Wassersäule — bei der Dialyse gegen Aq. dest. an der Membran voll im einseitigen Überschuß vorhanden ist. Von diesem gewaltigen Druck aber treten in den ersten 24 Stunden an der Fischblasenmembran nur 0,6 resp. 4,7 resp. 31 cm als Steighöhe zutage.

Einen guten Vergleichswert für diese kurzfristigen Beobachtungen gibt die Steighöhe, die der onkotische Druck der Serumkolloide von nur 37 cm H_2O in derselben Zeit an derselben Membran (12 cm, s. S. 604) hervorbringt: beim Harnstoff und beim Kochsalz bleiben die osmotischen Anstiege trotz des außerordentlich viel größeren Betrages der Energieen erheblich hinter diesen Werten zurück; nur bei der Dextrose ist der Wasserbewegungseffekt dem dieser Serumkolloide überlegen. Die Verhältnisse werden nicht wesentlich anders, wenn man die jeweils an der dialytischen Membran beobachteten Maximalwerte der Steighöhen vergleicht: diese Maximalwerte liegen, wie die Tab. 2 nachweist, für Harnstoff bei 0,65 cm (in 24 Stunden erreicht), für Kochsalz bei 4,8 cm (in 21 Stunden erreicht) und für Dextrose bei 38,5 cm (Endwert in 48 Stunden noch nicht erreicht). Die Ursache dieser überaus geringen Wasserbewegungen seitens der osmotischen Energien an den untersuchten Membranen ist seit langem bekannt. Nur an einer im strengen Sinne „semipermeablen“ Membran, d. h. an einer solchen, die allein für das Wasser, nicht aber für das Gelöste durchlässig ist, wird der osmotische Druck mit seinem Vollbetrag als osmotische Wasseranziehung wirksam. Dialytische Membranen aber lassen zugleich mit dem

Wasser stets auch mehr oder weniger Teile von dem Gelösten hindurchtreten. Immer geht daher bei den dialytischen Stoffaustauschen ein Teil des osmotischen Druckes für die gegenläufige Anziehung von Wasser verloren; immer wird demnach an dialytischen Membranen der vorhandene Gesamtbetrag des osmotischen Drucküberschusses von jenem Betrag, der an der Membran im Sinne von osmotischer Wasseranziehung aktuell wird, verschieden sein. Über die Größe der hier auftretenden Unterschiede liegen bislang keine ausreichenden Vergleichsmessungen vor. Die Abb. 13 veranschaulicht, wie ganz außerordentlich weit der in 24 Stunden erreichte Wasserverschiebungseffekt an den dialytischen Fischblasenmembranen hinter dem idealen Sollwert der osmotischen Gesamtenergie zurückbleibt. In der gleichen Zeit hat der onkotische Druck der Serumeiweiße (vgl. Abb. 11) schon fast genau $^1/_3$ seines idealen Sollwertes (von 37 cm bereits 12 cm) an Steighöhe geschafft.

Abb. 13. *Vergleich der dialytischen Steighöhen (24 Stunden) mit ihrem idealen osmotischen Sollwert.*

b) *Dialysierversuche gegen 0,9 NaCl-Lösung von $\Delta = 0{,}56$.*

Bei diesen Dialysierversuchen, die ebenfalls am Material der Fischblasenmembranen angestellt sind, haben wir die Flüssigkeitsverschiebungen verfolgt, die bei Harnstoff-, Kochsalz- und Dextroselösungen verschiedener Konzentration gegenüber einer blutisotonischen Kochsalzlösung auftreten. In Dialysevorversuchen wurden möglichst gleichartige Membranen ausgewählt; für jeden der 3 Einzelstoffe sind sodann die Gesamtmessungen an einer und derselben Membran, ansteigend von den geringeren zu den größeren Konzentrationen, durchgeführt. (Tab. 3, S. 607).

Die diesen Messungen entsprechenden Kurvenbilder sind in den Abb. 14, 15 und 16 auf der Seite 610 gegeben. Die stark ausgezogene, mit einem Endpfeil versehene Linie der Abbildungen zeigt jedesmal das Verhalten der im Δ-Wert zur Gegenseite gerade isotonischen Lösung. Nur bei Kochsalz gegen Kochsalz (Abb. 15) zeigt der Pfeil gradlinig die Horizontale, d. h. beim Zustand der osmotischen Isotonie beider Seiten hat nur hier keine Wasserverschiebung stattgefunden. Ganz anders aber ist das Verhalten, wenn eine Harnstofflösung, und wieder anders, wenn eine Dextroselösung mit einer ihr isotonischen Kochsalzlösung im Dialysierausgleich steht. Trotz der vorhandenen Gleichheit der osmotischen Drucke beiderseits der Membran kommt eine starke Flüssigkeitsverschiebung zustande. In der Abb. 14 geht die Flüssigkeitswanderung,

Tabelle 3. *Steighöhen (mm) bei der Dialyse gegen 0,9 proz. NaCl-Lösung.* (Die Anstiege, die auf der Seite der 0,9 proz. NaCl-Lösungen liegen, sind durch Minuszeichen gekennzeichnet.)

1. Harnstofflösungen verschiedener Konzentration:

	1/2 St.	1 St.	1 1/2 St.	2 St.	3 St.	4 St.	5 St.	6 St.	9 St.	12 St.	15 St.	18 St.	21 St.	24 St.	30 St.	36 St.	42 St.	48 St.	60 St.	72 St.
Harnstoff																				
1,82% (1×)	−1,5	−2,5	−4	−5,5	−7,5	−9	−12,5	−14	−19	−22	−23	−25	−27	−28	−28,5	−27,5	−26,5	−26	–	–
4,55% (2,5×)	−1	−1,5	−2,5	−3,5	−4	−6	−8	−9	−12	−14	−14,2	−14,5	−15	−15	−14,5	–	–	–	–	–
9,1 % (5×)	0	0	0	0	0	+0,5	+0,5	+1	+1,5	+2	+2	+2	+2	+2	+2,5	+3	+2,5	+2	–	–
13,65% (7,5×)	+3,5	+4,5	+6,5	+10,5	+14,5	+18	+20,5	+22	+27	+28,5	+29	+30	+30,5	+31	+31	+30,8	+30,5	+30	–	–
18,2 % (10×)	+8,5	+17	+20	+25,5	+33,5	+39,5	+46,5	+54	+59	+64,5	+69	+72	+72,5	+72	+70,5	+69	–	+64,5	–	–

2. Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration:

	1/2 St.	1 St.	1 1/2 St.	2 St.	3 St.	4 St.	5 St.	6 St.	9 St.	12 St.	15 St.	18 St.	21 St.	24 St.	30 St.	36 St.	42 St.	48 St.	60 St.	72 St.
0,9% NaCl (1×)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
1,2% „ (1 1/3×)	0	0,5	0,7	1,5	2,0	2,5	2,5	3	4	4,5	5	5,5	6	6,5	–	–	–	–	–	–
1,8% „ (2×)	2	3,5	6	9	13,5	17	20	22	28,5	30,5	31,5	33	34	35	37	35,5	34,5	33	–	–
2,7% „ (3×)	4,5	8	14	20	32,5	42	50	57	74,5	83	86	87,5	89,5	91	–	–	–	–	–	–
3,6% „ (4×)	7	18	27	38	61,5	82	95	108	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
4,5% „ (5×)	16	32,5	54	73,5	102	127	151	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

3. Dextroselösungen verschiedener Konzentration:

	1/2 St.	1 St.	1 1/2 St.	2 St.	3 St.	4 St.	5 St.	6 St.	9 St.	12 St.	15 St.	18 St.	21 St.	24 St.	30 St.	36 St.	42 St.	48 St.	60 St.	72 St.
Dextrose isotonisch 5,44%	+8,5	+19	+27	+41	+71	+100	+135	+167	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Dasselbe 5%	+7	+15	+25	+35,5	+61,5	+89,5	+120	+144	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
„ 2,5%	+1,5	+3	+5	+7,5	+13	+18,5	+23	+28	+46	+66	+84	+101	+111,5	+117,5	–	–	–	–	–	–
„ 2,0%	+1	+2	+3	+3,7	+5	+7	+9,5	+12	+19	+25,5	+33,5	+41	+50	+59	–	–	–	–	–	–
„ 1,5%	+0,5	+1,5	+2,5	+3,0	+3,5	+5,0	+6,0	+7,5	+12,5	+17,5	+22	+27	+32	+37	+41	+45	+47	+50	+48,5	+47,5
„ 1,0%	−1	−2	−2,3	−2,5	−2,7	−3,0	−2,5	−2	−0,5	+1,5	+3	+5	+7	+8,5	+10,5	+14,5	+15,5	+16	+18	+18
Dasselbe 1,2%	−1	−2	−2	−2	−2	−1	−0,5	±0	+2,7	+5	+7,5	+10	+12,5	+15	+19	–	–	–	–	–
„ 0,75%	−1,5	−3	−3,5	−4,0	−4,8	−6	−6,5	−7	−7,2	−6,5	−5,5	−5	−4	−3,5	−3,0	−2	±0	+1	+2,5	+3,5
„ 0,5%	−1,5	−3	−4	−4,5	−5,7	−7	−8	−9	−10,5	−11	−11	−10,5	−10	−9	−8	–	–	−4,5	–	−3,0
„ 0,1%	−3,5	−7,5	−11,5	−14	−18,5	−23,5	−28	−33	−40,7	−45,5	−46	−46,5	−46,5	−45,5	−45	–	–	−40	–	−35,5

wie die mit Pfeil versehene Linie anzeigt, von der Harnstoffseite zu der Kochsalzseite, in der Abb. 16 in entgegengesetzter Richtung von der Kochsalzseite zur Dextroseseite hinüber. Beim Aneinandergrenzen zweier im Δ-Wert gleicher, aber verschiedenstofflicher Lösungen besteht sonach an der dialytischen Membran, und zwar schon im ersten Anfang, eine überlegene Wasseranziehung auf jener Seite, wo der schwerer diffundierbare Stoff sich befindet. Die osmotischen Gesetze der Wasserverschiebung, wie man sie von den „semipermeablen Membranen" her kennt, werden offenbar den Vorgängen an den dialytischen Membranen nicht gerecht. Die größere Mannigfaltigkeit, sowie das Besondere der Erscheinungen an den dialytischen Membranen beruht auf der verschiedenen Durchlässigkeit der Membran für die einzelnen gelösten Substanzen. Indem sich die Durchlässigkeit der Dialysiermembran für die Einzelstoffe des Echtgelösten je nach deren Teilchengröße, elektrischer Ladung usw. verschiedenartig abstuft, wird der Teilbetrag, mit dem die osmotische Energie an der Dialysiermembran im Sinne von Wasserbewegung zu wirken vermag, für jede einzelne Stoffart des Gelösten verschieden. Für die Flüssigkeitsverschiebungen an dialytischen Membranen ist nicht mehr, wie bei den einfach osmotischen Vorgängen, die *Teilchenzahl des Gelösten* allein entscheidend, sondern es tritt überlagernd und oft sehr stark verschiebend der *Permeabilitätsfaktor* hinzu, dessen Größe bekanntlich im einzelnen, je nach dem Diffusionsvermögen des Gelösten, sich von Substanz zu Substanz spezifisch unterscheidet, daneben aber in gleicher Wichtigkeit auch von der speziellen Durchlässigkeit der Membran abhängig ist. Das Hinzukommen der hier unter dem Begriff des Permeabilitätsfaktors zusammengefaßten Besonderheiten bringt es mit sich, daß an dialytischen Membranen die osmotischen Gesetze oft in der krassesten Art über den Haufen geworfen erscheinen. Die Kurven der Abb. 14 und 16 liefern hierfür beste Belege. Auf die völlig entgegengesetzte Richtung der Flüssigkeitswanderung bei der Dialyse von Harnstoff- und von Dextroselösung gegen Kochsalz trotz der Gleichheit der Δ-Werte ist schon oben hingewiesen. Die Abb. 14 zeigt weiter, wie sehr z. B. die Kochsalzlösung ($\Delta = 0{,}56$) an einer Dialysiermembran aus der $2^1/_2$fach konzentrierten Harnstofflösung ($\Delta = 1{,}40$) noch die Flüssigkeit zu sich heranzuziehen vermag. Und andererseits gibt die Ab. 16 den Beleg, daß aus dieser gleichen Kochsalzlösung ($\Delta = 0{,}56$) eine Dextroselösung[1] von nur $\Delta = 0{,}15$ an der Dialysiermembran sofort Flüssigkeit auf ihre Seite hinüberzieht. Die Δ-Werte, die man an den Lösungen mißt, bedeuten eben die osmotische Gesamtenergie. Etwas völlig anderes ist die Größe des Bruchteils, mit dem diese Gesamtenergie an den dialytischen Membranen im Sinne von Flüssigkeitsverschiebung zur Geltung gelangt.

[1] Entspricht in der Abb. 16 der als 1,5% genannten Dextroselösung.

Tabelle 4. *Steighöhen (mm) bei der Dialyse gegen Serum.* (Die Anstiege, die auf der Seite des Serums liegen, sind durch Minuszeichen gekennzeichnet.)

1. Harnstofflösungen verschiedener Konzentration:

	1/2 St.	1 St.	1 1/2 St.	2 St.	3 St.	4 St.	5 St.	6 St.	9 St.	12 St.	15 St.	18 St.	21 St.	24 St.	30 St.	36 St.	42 St.	48 St.	60 St.	72 St.
Harnstoff																				
1,82% (1 ×)	− 1,5	− 4	− 6,5	− 9	− 13,5	− 17,5	− 21,5	− 25,5	− 37	− 45,5	− 51,5	− 56,5	− 62	− 67	–	–	–	–	–	–
4,55% (2,5 ×)	− 1,5	− 3	− 5,5	− 7,5	− 11,5	− 14	− 16,5	− 19	− 26	− 30,5	− 35	− 39	− 43,5	− 48	–	–	–	–	–	–
9,1 % (5 ×)	− 1	− 2	− 3	− 4	− 6	− 8	− 10	− 12,5	− 17	− 21,5	− 25	− 29	− 33	–	–	–	–	–	–	–
13,65% (7,5 ×)	+ 1	+ 1,5	+ 2	+ 2,5	+ 3	+ 3	+ 3	+ 2,5	+ 1	− 1,5	− 4	− 6,5	− 9	− 12,5	− 18	− 23	–	–	–	–
18,2 % (10 ×)	+ 2,5	+ 5	+ 7,5	+ 10	+ 14	+ 16	+ 17	+ 17,5	+ 16,5	− 14	+ 11,5	+ 8,5	+ 6	+ 3,5	− 2,5	− 10,5	–	–	–	–

2. Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration:

	1/2 St.	1 St.	1 1/2 St.	2 St.	3 St.	4 St.	5 St.	6 St.	9 St.	12 St.	15 St.	18 St.	21 St.	24 St.	30 St.	36 St.	42 St.	48 St.	60 St.	72 St.
0,9% NaCl (1 ×)	− 2	− 3	− 4	− 5	− 7,5	− 10	− 12	− 14	− 21	− 28	− 34	− 40	− 47	− 52,5	–	–	–	–	–	–
1,2% „ (1 1/3 ×)	± 0	− 1,5	− 2	− 2,5	− 4,5	− 6	− 7,5	− 8,7	− 12	− 17	− 22	− 27,5	− 33	− 38	–	–	–	–	–	–
1,8% „ (2 ×)	+ 0,5	+ 0,5	± 0	+ 0,5	+ 1,7	+ 1,0	+ 0,5	± 0	− 3	− 5	− 8	− 11,5	− 14,5	− 17,5	–	–	–	–	–	–
2,7% „ (3 ×)	+ 1,5	+ 5	+ 6,5	+ 8	+ 10	+ 11	+ 12,5	+ 14	+ 14	+ 11	+ 7,5	+ 4,5	+ 1	− 4	–	–	–	–	–	–
3,6% „ (4 ×)	+ 4,5	+ 9	+ 13	+ 17	+ 24	+ 32	+ 35	+ 38	+ 39,5	+ 35,5	+ 30,5	+ 26	+ 21	+ 15	–	–	–	–	–	–
4,5% „ (5 ×)	+ 4,5	+ 9	+ 13	+ 17	+ 25	+ 32	+ 40	+ 46	+ 58	+ 65	+ 67	65,5	+ 59	+ 54,5	+ 51	+ 47	+ 41,5	+ 33	+ 22	+ 13

3. Dextroselösungen verschiedener Konzentration:

	1/2 St.	1 St.	1 1/2 St.	2 St.	3 St.	4 St.	5 St.	6 St.	9 St.	12 St.	15 St.	18 St.	21 St.	24 St.	30 St.	36 St.	42 St.	48 St.	60 St.	72 St.
Dextrose, isotonisch 5,44%	+ 5	+ 9,5	+ 16	+ 21,5	+ 36,5	+ 50	+ 66	+ 82	+ 130	+ 176	–	–	+ 251	+ 266	+ 285	–	–	–	–	–
Dextrose 5,0%	+ 4	+ 7,5	+ 11,5	+ 16	+ 24	+ 31	+ 41	+ 51,5	+ 82	+ 110	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
„ 2,5%	+ 0,5	+ 1	+ 2,0	+ 2,5	+ 4	+ 6,0	+ 7,5	+ 9	+ 15	+ 18	+ 23	+ 28,5	+ 34	+ 38	+ 49	–	–	–	–	–
„ 2,0%	± 0	± 0	± 0	± 0	+ 0,5	+ 1,5	+ 2	+ 2	+ 3	+ 5	+ 7	+ 9,5	+ 12	+ 14	–	–	–	–	–	–
„ 1,5%	− 1	− 2	− 2,5	− 2	− 3	− 3	− 3,5	− 4	− 4	− 3,5	− 3	− 2,5	− 1,5	± 0	+ 4,5	+ 14	–	–	–	–
„ 1,0%	− 1	− 2	− 3	− 4	− 5	− 5	− 5,5	− 6	− 7,5	− 8	− 9	− 9,5	− 10	− 10	–	–	–	–	–	–

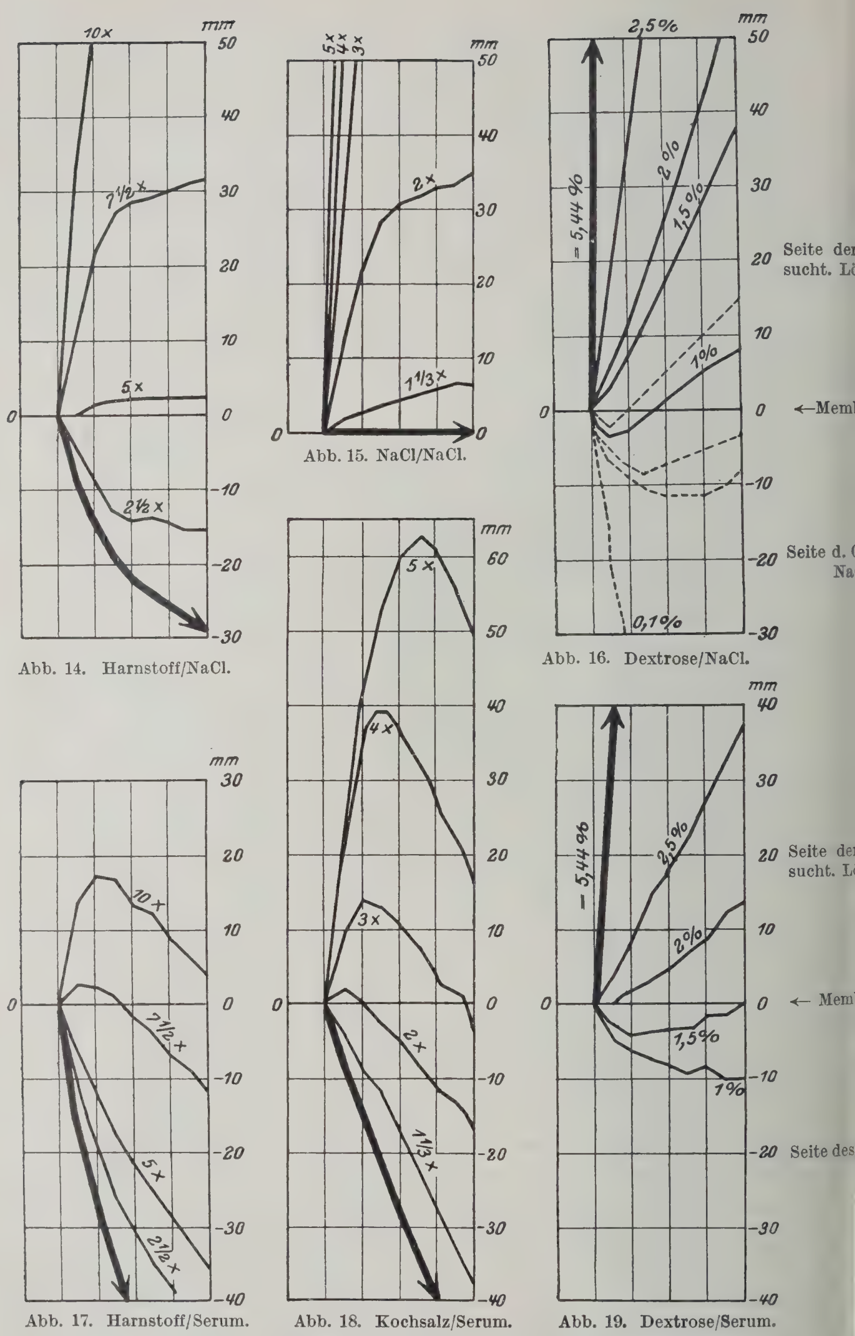


Abb. 14. Harnstoff/NaCl.

Abb. 15. NaCl/NaCl.

Abb. 16. Dextrose/NaCl.

Abb. 17. Harnstoff/Serum.

Abb. 18. Kochsalz/Serum.

Abb. 19. Dextrose/Serum.

Abb. 14—19. *Kurven der Flüssigkeitsbewegung an dialytischen Membranen (Fischblase).* Nach den Tabellen 3 (Seite 607) und 4 (Seite 609).

NB.: Die stark ausgezogenen Linien mit dem Endpfeil zeigen jeweils das Verhalten bei gleichem Δ-Wert beider Seiten. Die Ziffern mit dem ×-Zeichen geben an, um ein Wievielfaches die Δ-Werte bei den Einzelkurven dem Δ-Wert der Gegenseite (0,9 proz. NaCl, resp. Serum) überlegen sind. Bei den Dextroselösungen aber bedeuten die beigefügten Zahlen den prozentischen Gehalt an Zucker (bei 5,44 proz. ist die Isotonie zur Gegenseite vorhanden!). Die hier wiedergegebenen Abbildungen sind Ausschnitte der Kurvenstrecken für 24 stündige Versuchszeiten.

c) *Dialyseversuche gegen Serum.*

Die vorbeschriebenen Dialyseversuche wurden nun gegenüber Serum von $\Delta = 0{,}56$ wiederholt. Die Besonderheit dieser Versuche liegt vor allem darin, daß zu den osmotischen Drucken hier einseitig ein kolloidbedingter Druck hinzutritt, bei dem feststeht, daß er an (eiweißdichten) dialytischen Membranen zu vollem Energiebetrage Flüssigkeit heranzieht. Das Ergebnis unserer Messungen bringt die Tab. 4 (S. 609).

Die diesen Messungen entsprechenden Kurvenbilder sind in den Abb. 17, 18 und 19 (S. 610) gegeben. Die graphische Darstellung ist im selben Maßstab wie früher gehalten. Beim Vergleich zu den Bildern 14, 15 und 16, wo in analogen Versuchen gegen 0,9proz. Kochsalzlösung dialysiert wurde, fällt in den Abb. 17, 18 und 19 sofort die starke Herunterholung aller Einzelkurven nach der Seite des Serums ins Auge. Die 0,9proz. NaCl-Lösung und das Serum verfügen beide über einen gleichen osmotischen Druck von $\Delta = 0{,}56$, aber das Serum enthält daneben die Kolloide. An Membranen, die im strengen Sinne semipermeabel, d. h. ausschließlich für das Wasser allein durchlässig sind, ist die Flüssigkeitsanziehung nach den einfachen osmotischen Gesetzen geregelt: nur die Teilchenzahl ist bestimmend, der Unterschied, ob echt- oder kolloidgelöst, hat dabei keine Bedeutung. Bei den dialytischen Membranen aber kommt gerade dieser Unterschied in stärkster Weise zur Geltung: die echtgelösten Anteile können die Membran durchwandern und büßen dabei bis auf kleine Restbeträge ihr Wasseranziehungsvermögen ein; die kolloidgelösten Anteile dagegen werden sämtlich von der dialytischen Membran zurückgehalten, sie kommen mit dem vollen Betrage ihrer Wasseranziehungskraft zur Geltung. *In dieser Art hebt die dialytische Membran geradezu spezifisch die wasseranziehende Kraft der Kolloide aus der Gesamtheit der in der Lösung befindlichen wasseranziehenden Teilchen heraus.* Die große Überlegenheit, welche das Serum, gegenüber der Kochsalzlösung in der Anziehung von Flüssigkeit besitzt, findet in den Kurven der Abb. 17—19 Ausdruck. Es ist erstaunlich zu sehen, wie das Serum mit der Anziehungskraft seiner Kolloide an der Dialysiermembran noch Flüssigkeit aus Lösungen, deren anfänglicher Δ-Wert 5fach (Abb. 18 beim Kochsalz) und gar 10fach (Abb. 17 beim Harnstoff) überlegen war, nach kurzer Zeit zu sich herüberzubringen vermag. Immer aber bleibt dabei die bekannte Permeabilitätsreihe: Harnstoff—Kochsalz—Dextrose erhalten. Gegenüber der Dextrose ist, wie der Vergleich der Abb. 16 und 19 zeigt, der Wasseranziehungserfolg der Serumkolloide, wenn zwar noch deutlich, so doch in einem weit geringeren Maße vorhanden.

d) *Gewinnung energetischer Vergleichszahlen für die Vorgänge der Dialyse.*

Eine direkte Messung resp. eine zahlenmäßige Vergleichung der Beträge, welche von der osmotischen Energie als flüssigkeitsanziehende

Kraft an dialytischen Membranen zur Geltung kommen, ist in zweierlei Art wenigstens angenähert zu erreichen. Entweder man mißt für die Einzellösungen beim Dialyseversuch gegen Aq. dest. das mechanische Druckäquivalent, d. h. jenen Druckbetrag, der erforderlich ist, um im ersten Beginn der Dialyse gerade jede Flüssigkeitsanziehung zu unterdrücken, oder man bestimmt die osmotischen Konzentrationen solcher Lösungspaare, bei deren Dialyse gegeneinander zu Beginn des Prozesses gerade keinerlei Flüssigkeitsbewegung zu beobachten ist.

Messung der mechanischen Druckäquivalente: Unsere Dialysierapparate ließen sich gut als „Osmometer" benutzen, nachdem die Fischblasenmembran durch geeignete Vorlegung eines feinmaschigen Drahtnetzes gegen Ausbiegen gesichert war[1]. Es wurde gegen Aq. dest. dialysiert. Die Konzentration der untersuchten Lösungen von Harnstoff, Kochsalz und Dextrose war osmotisch gleich, entsprechend einem $\Delta = 0{,}56$, d. h. an „semipermeablen" Membranen wäre für alle Lösungen ein mechanisches Druckäquivalent von 5,32 m zu erwarten gewesen. Die Drucke, die erforderlich waren, um an unserer Fischblasenmembran sofort nach Ansetzen des Versuchs die Flüssigkeitsanziehung gerade zu kompensieren, waren in Übereinstimmung zu unseren früheren Ausführungen außerordentlich gering, sie betrugen z. B. im Mittel mehrerer Messungen bei der Harnstofflösung 0,25 cm, bei der Kochsalzlösung 5 cm und bei der Dextroselösung etwa 31 cm Hg. Wiederum tritt die Abstufung Harnstoff $<$ Kochsalz $<$ Zucker klar heraus. Kann man bei den Unsicherheiten, welche ein Dialysierprozeß an gut durchlässiger Membran für solche Messungen mit sich bringt, auch nur die ungefähre Größe dieser Zahlen als zutreffend betrachten, so zeigt doch jedenfalls auch diese direkte Druckmessung, daß von der osmotischen Energie der echt gelösten Stoffe an der dialytischen Membran (Fischblase) nur winzigste Bruchteile im Sinne von Flüssigkeitsverschiebung zur Geltung kommen.

Bestimmung der im Wasserverschiebungseinstand stehenden Anfangskonzentrationen: Um für die 3 Lösungen von Harnstoff-, Kochsalz- und Dextrose solche Konzentrationen aufzufinden, die bei der Dialyse untereinander gerade keinerlei Wasserverschiebung an der Membran hervorbringen, haben wir als Fixwert wieder eine Kochsalzkonzentration von 0,9%, entsprechend einem $\Delta = 0{,}56$ gewählt, und dieser Lösung dann, abtastend, verschiedene Konzentrationen von Harnstoff resp. Dextrose im Dialysierversuch (Fischblasenmembran) gegenübergestellt. Die von uns angestellten Einzelmessungen sind mit ihrem Ergebnis in die Abb. 20 und 21 (S. 613) eingetragen: die mit Pfeil versehenen Striche zeigen jeweils Größe und Richtung der Flüssigkeitsbewegung nach Ab-

[1] Vgl. Anmerkung S. 601.

lauf der ersten 2 Stunden („2-Stundenversuche")[1]. Bei beiden Versuchspaaren (Harnstoff gegen NaCl sowie Dextrose gegen NaCl) wurden die Konzentrationen der zuerst genannten Substanzen über eine solche Strecke hin variiert, daß der Nullwert der Wasserbewegung dabei durchschritten wurde. Verbindet man sodann die Endpunkte der „2-Stundenwerte" durch eine gerade Linie miteinander, so findet man graphisch (im Schnittpunkt dieser Geraden mit der am Nullwert der Steighöhe errichteten Senkrechten) die Konzentration jener Lösung, die zur Kochsalzlösung ($\Delta = 0{,}56$) gerade genau im „Wasserbewegungseinstand" steht: für Harnstoff ist dies eine Konzentration von $\Delta = 2{,}6$ und für Dextrose eine Konzentration von $\Delta = 0{,}12$. In Dialysierversuchen mit Einsetzung der so ermittelten Konzentrationen konnte

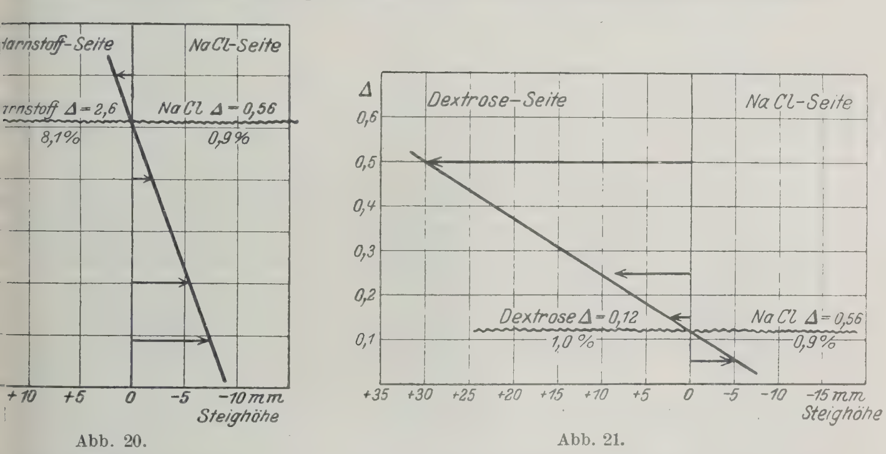


Abb. 20. Abb. 21.

Abb. 20 und 21. *Graphische Auswertung unserer Steighöhenmessungen (2-Stundenwerte) zur Bestimmung der im Wasserverschiebungseinstand befindlichen Anfangskonzentrationen von Harnstoff und Kochsalz, resp. Dextrose und Kochsalz.* (Die gemessenen Steighöhen sind hier nach Richtung und Größe durch die Pfeillinien wiedergegeben.)

für die benutzten Membranen die Richtigkeit dieser Werte bestätigt werden. Nach dem Effekt bei 2stündiger Dialyse an der Fischblasenmembran befinden sich sonach die folgenden *sehr verschiedenen osmotischen Konzentrationen im Flüssigkeitsbewegungseinstand:*

Harnstoff		Kochsalz		Dextrose
$\Delta = 2{,}6°$	$\rightleftarrows$	$\Delta = 0{,}56°$	$\rightleftarrows$	$\Delta = 0{,}12°$.

Von diesen Werten aus ist ein ungefährer Überschlag der Quote, welche von der osmotischen Energie bei den 3 genannten Lösungen an der Fischblasenmembran im Sinne von Wasserbewegung wirksam wird, zu

[1] Selbstverständlich sind streng genommen auch bei solcher kurzfristigen Messung die Verhältnisse von Moment zu Moment wechselnd; gleichwohl aber möchten wir diese Art der Vergleichung für die medizinischen Ziele als praktisch die beste erachten.

Tabelle 5. *Vergleichung der Steighöhen (mm) an verschiedenen dialytischen Membranen.*

	1/2 St.	1 St.	1 1/2 St.	2 St.	3 St.	4 St.	6 St.	9 St.	12 St.	15 St.	18 St.	21 St.	24 St.	30 St.	36 St.	42 St.	48 St.	60 St.	72 St.
Kollodium ultrafiltermembran																			
0,9% NaCl/aqua dest.	+ 0,5	± 0	− 0,5	± 0	+ 0,5	+ 1,0	+ 1,5	+ 2	+ 2	+ 2	+ 2	+ 2	+ 1,5	+ 2	+ 1,5	+ 2	–	–	–
5,5% Dextrose/aqua	+ 0,5	+ 1,0	+ 1,5	+ 2,5	+ 2,5	+ 2,3	+ 1,8	+ 1,3	+ 1,0	–	+ 1,0	–	+ 1,0	–	–	–	–	–	–
1,82% Harnstoff/aqua	0	0	0,5	0,5	0	0,5	0	0	0	0	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Serum/Normosal	+13,5	+23	–	+30,5	+36	–	+42	+44	+46	–	–	+53	+55	+61	+ 67	–	–	–	–
Kalbsdarmmembran frisch																			
0,9% NaCl/aqua	0,5	1,5	1,5	1,5	1,8	2,0	2,5	2,0	2,0	1,5	1,0	1,0	–	–	–	–	–	–	–
5,5% Dextrose/aqua	1,5	3,5	5,5	6,0	6,5	5,5	5,0	3,5	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	–	–	–	–	–	–
1,82% Harnstoff/aqua	0	0	0,5	1,0	1,2	1,5	1,0	1,2	1,0	0,5	1,0	0,5	0,5	–	–	–	–	–	–
Serum/Normosal	9,0	17,5	22,5	27	35	38,5	45,5	50	52	51	50,5	49,5	46,5	–	–	–	–	–	–
Fischblasenmembran (s. o.)																			
0,9% NaCl/aqua	1,5	4	6	8,5	12,5	15,5	21,5	32	38	42,5	46	48	47	41	–	–	–	–	–
5,5% Dextrose/aqua	6,5	12,5	19	25,5	47	71	102	140	176	213	249	283	309	341	352	–	386	–	–
1,82% Harnstoff/aqua	0,7	1,5	1,8	2,0	2,5	3,0	3,5	4,5	5,2	5,5	6,0	6,5	6,0	6,0	6,0	6,0	5,0	–	–
Serum/Normosal	5	11	17	22	32	45	64	82	97	112	133	141	150	171	180	–	206	219	234
Kollodiummembran hart																			
0,9% NaCl/aqua	+ 2	+ 4	+ 5,0	+ 5,5	+ 6	+ 6	+ 4,5	+ 4,5	4,2	–	4,0	3,5	3,0	3,0	2,0	–	–	–	–
5,5% Dextrose/aqua	+10	+20	+26	+30	+32	+31,5	30,5	26	21,5	18	14,5	11	7	–	–	–	–	–	–
1,82% Harnstoff/aqua	0	0,5	0,8	1,00	1,00	1,5	2,0	1,5	1,2	1,0	1,0	1,0	1,0	–	–	–	–	–	–
Serum/Normosal	+14	+26	–	+43	+55	+67	+91	115	137	149	157	165	178	–	–	–	–	–	–

gewinnen. Bei Dauerbeobachtung (72 Stunden) brachte eine gleiche 0,9 proz. Kochsalzlösung im Extraversuch an der gleichen Dialysiermembran eine maximale Steighöhe von nur 6 cm (bereits nach 16 Stunden erreicht) hervor. Der osmotische „Sollwert der maximalen Steighöhe" würde mehr als 70 m betragen. Im Verhältnis zu diesem Sollwerte wäre der Betrag, mit dem die 0,9 proz. Kochsalzlösung hier an der dialytischen Membran im Sinne einer Wasserverschiebung aktuell wird, gleich $^1/_{1200}$ der vorhandenen Energie. Bei der Dextrose ist der Wirkungsgrad um $0{,}56 : 0{,}12 = 4{,}7$ mal größer; der aktuell werdende Teil ihrer osmotischen Energie beträgt nach diesem Maßstab ca. $^1/_{250}$. Der Harnstoff ist dagegen an der Fischblasenmembran „osmotisch" rund 20 mal weniger wirksam als die Dextrose, bei ihm hätte demnach der „aktuelle" Teil hier nur ca. $^1/_{5000}$ der osmotischen Energie betragen.

e) *Allgemeines über den Wasserbewegungseffekt der osmotischen Energie an dialytischen Membranen.*

Bis hierher haben wir zu sämtlichen Dialyseversuchen eine einheitliche Membranart, die Fischblase, benutzt. Nur so war ein in sich zusammengehöriges Übersichtsbild der Osmosewirkungen hinsichtlich der Flüssigkeitsbewegungen an der dialytischen Membran zu gewinnen. Es gilt jetzt, dieses Einzelbild auf seine Allgemeingültigkeit hin zu prüfen. In der Tab. 5 sowie Abb. 22 sind für 4 möglichst verschiedenartige Dialysiermembranen (Fischblase, Kalbsdarm, Collodium hart[1] und Collodiumultrafiltermembran nach *Wo. Ostwald*, wie wir sie zu Modellcapillaren benutzten) unsere Befunde wiedergegeben. Zum Ziel der Anwendbarkeit auf die Capillarmodellversuche waren möglichst kurzfristige Vergleiche nötig; die in der Abb. 22 eingetragenen Steighöhenwerte entsprechen deshalb auch hier wieder einer Versuchsdauer von 2 Stunden. Die Prüfung jeder der 4 Membranen wurde mit den 3 Lösungen (Harnstoff, Kochsalz und Zucker, sämtlich isosmotisch entsprechend einem $\Delta = 0{,}56$) in Dialyse gegen Aq. dest. ausgeführt. Ergänzend sind die an den gleichen Membranen in der gleichen Versuchszeit vom Kolloidgehalt des normalen Serums[2] bewirkten Steighöhen mit eingezeichnet. Auf Grund der in der

Abb. 22. *Vergleichung verschiedenartiger Dialysiermembranen nach ihren 2-Stunden-Steighöhenwerten.* I. Collodiumultrafiltermembran. II. Kalbsdarmmembran frisch. III. Fischblase. IV. Collodiummembran durch Lufttrocknen gehärtet. Werte für Harnstoff +; Werte für NaCl ×; Werte für Dextrose ○; Werte f. Serumkolloide ●.

[1] „Collodium hart" bedeutet an der Luft getrocknet.

[2] Gemessen in Dialysierversuchen von Serum gegen isotonische Normosallösung.

Abb. 22 zusammengestellten Messungsergebnisse läßt sich für die 4 untersuchten Dialysiermembranen folgendes Gemeinsame aussagen:

An allen diesen Dialysiermembranen ist die Reihenfolge der 3 untersuchten echtgelösten Substanzen hinsichtlich des Wasserbewegungseffektes die gleiche: immer nimmt bei isosmotischen Lösungen die Steighöhe zu gemäß der bekannten Skala: Harnstoff < Kochsalz < Zucker. In der absoluten Höhe sind dabei die 2-Stundenwerte (ähnlich auch die bei langer Versuchsdauer erreichten Maximalwerte) von Membran zu Membran bis zum Vielfachen verschieden, und zwar macht sich dabei der Unterschied in der Wasserbewegung für jede der Einzelsubstanzen umso stärker geltend, je mehr Hemmung zufolge Molekülgröße, elektrischer Ladung usw. die Einzelsubstanz von sich aus für die Membranpassage besitzt[1]. Bei der Dextrose ist bekanntlich unter den genannten Substanzen diese Hemmung am größten, bei ihr zeigt auch die Steighöhe mit dem „Dichterwerden" der Membran das stärkste Anwachsen: die Flüssigkeitssteighöhe ist an Membran IV etwa 10mal größer als an Membran I. Beim Harnstoff, als dem anderen Extrem, liegen bei allen Membranen die Werte sehr niedrig und dicht beieinander. Unbeschadet des Bestehens dieser individuellen Unterschiede von Membran zu Membran und von Substanz zu Substanz aber bleiben die Werte stets um ein Außerordentliches hinter dem idealen Sollwert der vorhandenen osmotischen Gesamtbeträge zurück. Für die Membran III sind oben die Bruchteile, zu denen die osmotische Energie im Sinne von Flüssigkeitsverschiebung wirksam wird, beim Harnstoff zu $^1/_{5000}$, beim Kochsalz zu $^1/_{1200}$ und bei der Dextrose zu $^1/_{250}$ bestimmt. Wir haben eine ungefähre Vergleichsbewertung für die 4 hier untersuchten Membranen angestrebt, indem wir für jede der Membranen die vom Kolloidgehalt des Normalserums gegen Normosallösung bewirkte Steighöhe ebenfalls im 2-Stunden-Wert maßen. Mit diesen 2-Stunden-Werten haben wir bei den Einzelmembranen sozusagen Eichmarken (Abb. 22) für jenen Punkt der Steighöhenstrecke erhalten, welcher für die gleiche Zeit der Wirkung eines voll zur Geltung kommenden Druckes von rund 40 cm Wassersäule entspricht. Auch hier wieder zeigte sich, daß die untersuchten Lösungen trotz ihres osmotischen Überdruckes von mehr als 70 m im Wasserbewegungseffekt fast sämtlich in weitem Abstand unterhalb dieser Eichmarke für rund 40 cm Wasserdruck blieben. Nur die Dextroselösung rückt bei ihrer Dialyse an den beiden „dichteren" Membranen dem Stand wenigstens dieser Eichmarke nahe (Abb. 22) oder kann ihn auch übertreffen (vgl. Abb. 11 und 12).

---

[1] Eine ausgezeichnete kurze Zusammenfassung des heutigen Standes des Permeabilitätsproblems gibt z. B. *L. Michaelis*, Naturwissenschaften **14**, 33—42. 1926: Die Permeabilität von Membranen.

Alle Arten der hier angestellten Vergleichung führen übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß der osmotische Druck an dialytischen Membranen nur zu außerordentlich kleinen Bruchteilen im Sinne der Herbeiführung von Flüssigkeitsverschiebungen zu wirken vermag.

Unter den 4 untersuchten dialytischen Membranarten hebt sich die von uns am Capillarmodell benutzte *Ostwald*sche Ultrafiltermembran dadurch heraus, daß bei ihr die osmotische Energie am geringsten zu Flüssigkeitsverschiebungen befähigt ist, und daß ferner bei ihr — gleichsinnig hierzu — die Flüssigkeitsanziehungswirkungen der Harnstoff-, Kochsalz- und Dextroselösungen sich am wenigsten voneinander unterscheiden. Dies ist kein Zufall. Haben wir doch die „Ultrafiltermasse" nach *Wo. Ostwald* ja gerade wegen ihrer überragend großen Durchlässigkeit für die Versuche am Capillarmodell ausgewählt.

2. *Kinetische Verhältnisse: Die Wirkung des osmotischen Druckes an den Modellcapillaren.*

Gemäß diesen Feststellungen sind wir bei unseren weiteren Versuchen am Capillarmodell zur Anwendung von vielmals größeren osmotischen Drucken übergegangen. Der Hauptversuch III möge unsere Ergebnisse zeigen:

Versuch 7.

Hauptversuch III am Capillarmodell: Variation des osmotischen Außendruckes um hohe Beträge (NaCl, Dextrose).

(Diese osmotischen Versuche sind als eine Einschiebung zum Hauptversuch I ausgeführt; sie haben zeitlich zwischen dessen Teilen B und C stattgefunden.)

Durchströmung einer Modellcapillare von insgesamt etwa 2 m Länge mit Blutserum gegen Normosallösung, die durch vorherige Dialyse mit dem Rinderserum zu osmotischem Ausgleich gebracht war. Versuchsanordnung und Capillaren genau wie oben S. 594 beschrieben. Die mechanische Druckeinstellung beim Einlaufsdruck 60 cm H_2O, welche gemäß Hauptversuch I, B (Beobachtung 1 und 2) gerade dem summarischen Flüssigkeitseinstand der Dialysierströmungen an den benutzten Capillaren entsprach, wurde sorgfältigst beibehalten und nun vom Außenmilieu her, d. h. durch Zufügung von Kochsalz resp. Dextrose (in fester Substanz) zur Normosallösung ein stark erhöhter osmotischer Druck zur Einwirkung gebracht. Die Ausführung der Messungen geschah unter denselben Kautelen wie im Hauptversuch I, insbesondere wurde auch hier nach Fertigstellung aller Versuchsbedingungen und bei schon in Gang befindlicher Durchströmung jedesmal die Zwischenzeit einer vollen Stunde abgewartet und genau auf das Unverändertbleiben der mechanischen Druckeinstellung geachtet. In einem anschließenden Versuch (oben im Hauptversuch I als C angeführt) wurde kontrolliert, daß die Ansprechfähigkeit der Capillaren auf kleinste Änderungen des mechanischen Druckes (20 cm H_2O) nicht verringert war. Das Ergebnis der chemischen Analyse (Dextrose resp. Kochsalz) ist den Einzelmessungen beigefügt.

A. Durchströmung bei osmotischem Gleichdruck beiderseits der Capillarmembran.

Osmotische Drucke beiderseits der Membran von $\Delta = 0{,}56$.

Mechanischer und onkotischer Druck so zueinander abgepaßt, daß gerade summarischer Einstand der Dialysierströmungen besteht.

(Dieses Versuchsprotokoll ist den hier mitgeteilten Hauptversuchen I und III gemeinsam.)

Druckabfall $a:b:c:d:e = 60:49:25,5:12:7$.

Minutendurchlauf: 0,29 ccm.

Beobachtung 1.

(Mit Durchlauf von 1 Stunde vorbereitet.)

	Auslaufsmenge
1. Minute	0,28 ccm
2. „	0,28 „
3. „	0,29 „
4. „	0,30 „
5. „	0,31 „
Summa:	1,46 ccm

Dialysiererfolg:

n_D bei Einlauf $a = 63,6$
n_D „ Mitte $c = 65,0$
n_D „ Auslauf $e = 63,6$

Beobachtung 2.

(Von Beobachtung 1 wieder durch 1 Stunde Durchlausfzeit getrennt.)

	Auslaufsmenge
1. Minute	0,29 ccm
2. „	0,28 „
3. „	0,27 „
4. „	0,30 „
5. „	0,30 „
Summa:	1,44 ccm

Dialysiererfolg:

n_D bei Einlauf $a = 63,6$
n_D „ Mitte $c = 64,7$
n_D „ Auslauf $e = 63,8$

Mithin: *Capillaren im Zustand des Flüssigkeitseinstandes.*

B. Durchströmung bei äußerem osmotischem Überdruck durch Zusatz von 5% Dextrose zur Normosallösung:

Osmotische Konzentration des Außenmilieus $\Delta = 1,16$ (gegenüber Serum $\Delta = 0,56$).

Sonstige Verhältnisse gegen den vorstehenden Versuch A nicht geändert.

Nach Herstellung der Konzentrationserhöhung des Außenmilieus 1 Stunde Durchlaufzeit abgewartet.

	Auslaufsmenge
1. Minute	0,24 ccm
2. „	0,27 „
3. „	0,26 „
4. „	0,27 „
5. „	0,26 „
Summa:	1,30 ccm

Dialysiererfolg:

	n_D	Dextrose in Proz.	n_D, reduziert auf Anfangszuckergehalt	Eiweiß in Proz., entsprechend dem reduzierten n_D
bei Einlauf a .	63,6	0,160	63,6	9,05
„ Mitte c . .	68,0	1,480 (= + 1,320)	63,6[1]	9,05
„ Auslauf e .	71,4	2,040 (= + 1,880)	65,1[1]	9,37

Es hat eine Flüssigkeitsabgabe = 3,5% stattgefunden.

Mithin: *Capillare im Zustand des Überwiegens des dialytischen Ausstroms.*

---

[1] Wegen der Anreicherung der Dextrose können die n_D-Werte der 1. Kolumne nicht ohne Abzug auf Eiweiß bezogen werden. Das n_D der Analysenwerte des Zuckerzuwachses wurde in Extraversuchen experimentell bestimmt; dabei ergab sich als abzuziehender Wert bei $c = 4,4$, für $e = 6,3$.

C. Durchströmung bei äußerem osmotischem Überdruck durch Zusatz von 2,5% Dextrose zur Normosallösung:

Osmotische Konzentration des Außenmilieus $\Delta = 0{,}83$ (gegenüber Serum $\Delta = 0{,}56$).

Sonstige Verhältnisse gegen Versuch A nicht geändert.

Nach Herstellung der Konzentrationserhöhung des Außenmilieus 1 Stunde Durchlaufszeit abgewartet.

	Auslaufsmenge
1. Minute	0,26 ccm
2. „	0,25 „
3. „	0,25 „
4. „	0,25 „
5. „	0,25 „
Summa:	1,26 ccm

Dialysiererfolg:

	n_D	Dextrose in Proz.	n_D, reduziert auf Anfangs-Zucker-gehalt	Eiweiß in Proz. entsprechend dem reduzierten n_D
bei Einlauf *a*	63,6	0,152	63,6	9,05
„ Mitte *c*	66,7	0,940 (= + 0,788)	64,1[1]	9,16
„ Auslauf *e*	68,4	1,270 (= + 1,118)	64,7[1]	9,29

Es hat eine Flüssigkeitsabgabe von 2,7% stattgefunden.

Mithin: *Capillare im Zustand des Überwiegens des dialytischen Ausstroms.*

D. Durchströmung bei äußerem osmotischem Überdruck durch Zusatz von 0,45% Kochsalz zur Normosallösung.

Osmotische Konzentration des Außenmilieus $\Delta = 0{,}84$ (gegenüber Serum $\Delta = 0{,}56$).

Sonstige Verhältnisse gegen den Versuch A nicht geändert.

Nach Herstellung der Konzentrationserhöhung des Außenmilieus 1 Stunde Durchlaufszeit abgewartet.

	Auslaufsmenge
1. Minute	0,25 ccm
2. „	0,27 „
3. „	0,28 „
4. „	0,25 „
5. „	0,28 „
Summa:	1,33 ccm

Dialysiererfolg:

	n_D	NaCl in Prozent	n_D reduziert auf Anfangs-NaCl-Gehalt	Eiweiß in Proz. entsprechend dem reduzierten NaCl
bei Einlauf *a*	63,6	0,596	63,6	9,05
„ Mitte *c*	66,0	0,669 (= + 0,073)	65,7[2]	9,50
„ Auslauf *e*	65,5	0,825 (= + 0,229)	64,5[2]	9,25

[1] Vgl. Anmerkung der S. 618. Als Abzugswerte sind hier gefunden für $c = 2{,}6$, für $e = 3{,}7$.

[2] Vgl. Anmerkung der S. 618. Die in Abzug gebrachten Werte sind hier für c zu 0,3, für e zu 1,0 gemessen.

Es hat eine Flüssigkeitsabgabe = 2,2% stattgefunden.
Mithin: *Capillare im Zustand des Überwiegens des dialytischen Ausstroms.*

Bei den großen hier angewandten osmotischen Überdrucken i der umspülenden Normosallösung (anstatt 0,56° Vermehrung bi auf rund 0,8 und 1,2°) ist an unseren Modellcapillaren die Ände rung der Flüssigkeitsaustausche deutlich. Gemäß der theoreti schen Erwartung ist der Zustand des anfänglichen Flüssigkeits einstandes zum Zustand des überwiegenden dialytischen Aus strömens umgestellt. Aber der Grad dieser Umstellung ist in Verhältnis zu der ganz außerordentlichen Größe der einwirkende osmotischen Drucke nur äußerst gering. Auch der Unterschied i der Wirkung von Kochsalz und Dextrose (Versuche C und D) komm dabei an der Ultrafiltermembran unserer Modellcapillaren[1] nich über die Fehlergrenze hinaus. Der Umstand, daß diese osmotische Prüfungsversuche an denselben Capillaren bei völlig denselben Bedin gungen wie der Hauptversuch I angestellt sind, macht für unsere Modell capillaren eine ungefähre Abschätzung *des Unterschieds in der Ansprech barkeit auf die verschiedenen Energien* möglich. Beim mechanischen und beim onkotischen Druck bringen Energieänderungen von nur 20 cm H_2O schon sehr ausgesprochene Umstellungen an den Dialysierströmunger hervor; beim osmotischen Druck wird an unseren Modellcapillaren die Änderung erst bei Beträgen eben bemerkbar, die entsprechend einer Δ-Differenz von etwa 0,28° einen Überdruck von 35 m bedeuten. Der bei der statischen Prüfung gefundene Unterschied im Wirkungsgrad der 3 Energien hat demnach am kinetischen System der Modellcapillaren ebenfalls seine Geltung. Auch beim Capillarmodell ist daher für die Fragen des Flüssigkeitsaustausches bei der osmotischen Energie stets scharf zu trennen: jener Teil der Energie, der sich als Diffusion der gelösten Teile durch die Membran hindurch auswirkt, und jener Teil, der zufolge Hemmung bei der Diffusion in der Form einer gegenläufigen Wasseranziehung aktuell wird. Eine Zunahme des einen Teils hat stets ein Abnehmen des anderen Teils zur Folge: bei allen Vorgängen der Dialyse sind immer beide Leistungen in der Form von komplementären Komponenten verbunden. Gerade an jenen dialytischen Membranen, bei denen die Durchlässigkeit für das Gelöste bis zu höchsten Graden ausgebildet ist, wird daher zwangsläufig jene Komponente, die auf Flüssigkeitsverschiebung hinwirkt, ihre geringsten Beträge besitzen.

[1] Vgl. hierzu S. 617. Offenbar tritt hier eine Abweichung vom Verhalten, wie es an den menschlichen Capillaren bekannt ist, zu Tage. Hinsichtlich des Unterschieds der Durchlässigkeit von Kochsalz und Dextrose scheinen die menschlichen Capillarwände den Fischblasenmembranen näher zu stehen.

Zusammenfassung der Ergebnisse von Teil I.

Die allgemeine Onkodynamik capillarer Röhren.

Im Vorstehenden ist die Herstellung eines Capillarmodells beschrieben, welches die physikochemischen Haupteigenschaften der menschlichen Capillaren, eine vorzügliche Dialysierbefähigung der Rohrwandungen, eine große Engheit der Röhren und ausreichende Haltbarkeit gegen die angewandten Drucke in sich vereint. Zur Durchströmung mit kolloidhaltiger Lösung wurde das Serum benutzt. Diese Modellcapillaren haben — dank der an ihnen erreichten Vergrößerung des Maßstabes gegenüber den menschlichen Capillaren — erstmalig die Austauschvorgänge einer bis ins Einzelne gehenden Analyse zugängig gemacht. Es war möglich, die 3 in Betracht kommenden Energien, den mechanischen Strömungsdruck, den onkotischen Druck und den osmotischen Druck in variierten und genau bekannten Beträgen einzeln und in Kombinierungen zur Wirkung zu bringen und den jedesmaligen experimentellen Erfolg durch Probeentnahme an mehreren (bis zu 5) Punkten der Capillarstrecke zu kontrollieren. Hierdurch wurde eine klare Übersicht der Verhältnisse erreicht. Die allgemeinen Ergebnisse dieser Untersuchungen seien im folgenden zusammengestellt.

1. Das Zusammenwirken von mechanischer und onkotischer Energie.

a) Als wichtigstes Allgemeinergebnis sei vorangestellt: an allen kolloidhaltig durchströmten Röhren tritt beim Sichauslaufenlassen des Strömungsdruckes in der Nähe des Rohrendes eine Richtungsumkehr der dialytischen Wanddurchströmungen auf. Diese Erscheinung ist streng gesetzmäßig. Ihre Erklärung ist folgende: der mechanische Strömungsdruck sinkt beim Sichauslaufenlassen in der Capillare auf Beträge bis dicht an den Nullwert, der onkotische Druck dagegen bleibt über die ganze Rohrstrecke hin in seinem Betrag erhalten; auf der Letztstrecke des Rohres unterschreitet daher der mechanische Strömungsdruck zwangsläufig den onkotischen Druck, und nun wird dieser im Erfolg überlegen, d. h. die anfänglich mechanisch-dialytische Flüssigkeitsauspressung geht auf einer Letztstrecke des Rohres regelmäßig in eine onkotisch-dialytische Flüssigkeitsansaugung über.

b) Die Voraussetzung für das Zutagetreten der Erscheinung ist eine hohe Ansprechbarkeit der dialytischen Rohrwandungen auf sehr kleine Drucke; diese Voraussetzung ist bei den von uns benutzten Membranen aus Spontanultrafiltermasse nach *Wo. Ostwald* erfüllt. Um die Ausschläge bei den Modellcapillaren möglichst groß zu erhalten, ist in Unterstützung der vorstehenden Verhältnisse besonders förderlich: 1. ein Volumenfaktor, d. h. Engheit der Röhren, um das Verhältnis der zum Austausch kommenden Flüssigkeitsanteile zur Gesamtmenge der Flüssig-

keit günstig zu gestalten, und 2. ein Zeitfaktor, d. h. langsame Strömung bei genügender Länge der Röhren.

c) Am Ende derart durchströmter Röhren sind allemal „Capillarstrecken des summarischen Flüssigkeitseinstandes“ auffindbar, d. h. Strecken auf denen die dialytisch aus- und einströmenden Flüssigkeitsmengen gerade genau gleich sind. In der Nähe der Mitte solcher Strecken[1] ist dabei immer als Grenze der beiden dialytischen Stromrichtungen ein „Umkehrpunkt“ gelegen. Sowohl das Ausströmen vor dem Umkehrpunkt als auch das Einströmen hinter dem Umkehrpunkt war durch die Analyse exakt verfolgbar.

Mechanischer Strömungsdruck.

a) Die „Capillarstrecken des summarischen Flüssigkeitseinstandes“ werden, wenn der Strömungsdruck größer gewählt wird, in den Zustand eines Überwiegens des dialytischen Ausstroms (= Transsudationseinstellung), wenn der Strömungsdruck kleiner gewählt wird, in den Zustand eines Überwiegens des dialytischen Einstroms (= Resorptionseinstellung) übergeführt. Gleichzeitig zeigt sich die Lage des „Umkehrpunktes“ verschoben. Bei diesen Umstellungen ist die Membranbeschaffenheit in keinerlei Art verändert. Die Umstellungen sind völlig reversibel.

b) Schon kleine Änderungen des mechanischen Druckes haben große Änderungen des dialytischen Flüssigkeitsaustausches zur Folge. Beispiel: eine Erhöhung resp. Herabsetzung des mechanischen Druckes um 20 cm H_2O bewirkte an den „Capillarstrecken des summarischen Flüssigkeitseinstandes“ im Enderfolg einen Flüssigkeitsunterschied bis zu 5%[2]. Der Wirkungsgrad der mechanischen Energie läßt sich am deutlichsten an den Verschiebungen des Umkehrpunktes zeigen. Da der Umkehrpunkt beim Serum als Durchströmungsflüssigkeit immer an den Wert von rund 3 cm Hg (= onkotischer Serumdruck) gebunden ist, so muß bereits eine Druckvermehrung in der Röhre um 3 cm Hg (präziser gefaßt: ein solcher Druck, der am Ende der „Capillarstrecke“ den Normalwert aus der Nähe von Null bis auf 3 cm Hg erhebt) den Umkehrpunkt völlig aus dem Bereich der Capillarstrecke verschieben, das dialytische Ausströmen hält dann über die ganze Capillarstrecke hin an, und ein dialytischer Wiedereinstrom kommt im genannten Bereich überhaupt nicht mehr zustande. Da für die kleinen Druckwerte annähernd eine mathematische Proportionalität der Wirkungen an dialytischen Membranen gegeben ist[3], muß ein ähnlicher Grad der Ver-

[1] In dem Idealfall einer absoluten Gleichmäßigkeit der Membranwände würde der Umkehrpunkt genau der Mitte solcher Strecken entsprechen.

[2] Vgl. Hauptversuch I, A und B.

[3] Vgl. hierzu namentlich *S. P. L. Sörensen*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **106**, 1. 1919.

schieblichkeit auch nach der anderen Seite hin für den Umkehrpunkt gelten. Eine Verringerung des Strömungsdruckes um wiederum nur 3 cm Hg hat demnach zur Folge, daß der Umkehrpunkt nach entgegengesetzter Richtung aus unserer ,,Capillarstrecke des summarischen Flüssigkeitseinstandes" hinausrückt und daß nun bei Aufgehobensein des dialytischen Ausstroms auf der ganzen ,,Capillare" nur mehr ein dialytisches Einströmen besteht[1].

c) Die Änderungen am mechanischen Strömungsdruck können gesetzt werden am Stromeinlauf, am Stromauslauf und über der Capillarstrecke selber. Der Erfolg auf die Dialysierströmungen entspricht dabei jeweils den örtlich an der Capillarstrecke eintretenden Änderungen des mechanischen Druckes. Eine strenge Vergleichung jener Versuche mit Druckänderung über der Capillarstrecke selber läßt sich nicht durchführen, da je nach dem Ort, wo die Druckänderung ansetzt, die Verhältnisse der Strömung (Stromgeschwindigkeit, Länge von Aus- und Einstromstrecke usw.) zu sehr variieren.

Onkotischer Druck.

a) Die ,,Capillarstrecken des summarischen Flüssigkeitseinstandes" werden, wenn der onkotische Druck größer gewählt wird, in den Zustand eines Überwiegens des dialytischen Einstroms (= Resorptionseinstellung), wenn der onkotische Druck kleiner gewählt wird, in den Zustand eines Überwiegens des dialytischen Ausstroms (= Transsudationseinstellung) übergeführt. Gleichzeitig zeigt sich die Lage des Umkehrpunktes — ebenfalls entgegengesetzt wie beim mechanischen Druck — verschoben. Auch bei diesen Umstellungen ist die Membranbeschaffenheit nicht geändert, und die Umstellungen sind reversibel.

b) Wieder haben kleine Druckänderungen schon große Änderungen der Dialysierströmungen zur Folge. Beispiel: eine Herabsetzung des onkotischen Druckes um rund 10 cm H_2O bewirkte bereits, daß die Resorptionseinstellung von 3,2% zu einer Transsudationseinstellung von 1,3% übergeführt wurde[2].

c) Der onkotische Serumdruck bleibt im Verlauf der Strömung durch die Capillare im Groben unverändert; nur vorübergehend erfährt er einen leichten Zuwachs dadurch, daß der mechanische Druck durch das Abpressen von Flüssigkeit auf der Erststrecke der Capillaren die Eiweißkonzentration etwas erhöht, d. h. der mechanische Druck wird dabei zum Teil in Form von onkotischem Druck gespeichert, der auf der Zweitstrecke der Capillaren sodann beim Flüssigkeitseinholen wieder verbraucht wird.

---

[1] Vgl. hierzu die durch Figuren erläuterten Ausführungen in *H. Schade*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **32**, 436—437. 1927.

[2] Vgl. Hauptversuch II, A und B. Eine Vergleichung zum Hauptversuch I ist nicht möglich, da die Strömungsverhältnisse des Versuchs völlig andere waren.

d) Der onkotische Druck ist an allen eiweißdichten dialytische Rohrwandungen in seinem Vollbetrag wasseranziehend wirksam.

2. Die Sonderstellung der osmotischen Energie.

Die Rohre unseres Capillarmodells haben — in Nachahmung de Verhaltens der menschlichen Capillaren — als Wandung nicht „sem permeable Membranen", sondern *dialytische Membranen*, welche fü Wasser und Echtgelöstes durchgängig sind und die Eiweißkolloide zurück halten. Die osmotische Energie hat an dialytischen Membranen ein zwiefache Art ihrer Wirkung: der eine Teil der osmotischen Energi macht sich als Diffusion (Komponente I), ein zweiter Teil als wasser anziehende Kraft (Komponente II) geltend. Erst die Summe diese beiden Wirkungen ist dem Gesamtbetrag der osmotischen Energi gleich. Die „Permeabilität" der dialytischen Membran hat dabei weit gehend die Entscheidung, wie groß im Rahmen der gegebenen Gesamt summe der eine und der andere Anteil ausfällt. *Nicht die einfachen Gesetze der Osmose, sondern die der Dialyse sind daher für unsere Capillar membranen entscheidend.*

In einigen allgemeinen Beziehungen, so in dem Steigen der wasser-anziehenden Kraft mit der Zunahme der Konzentration bei ein und derselben Substanz (Tab. 3 und 4) treten zwar die einfachen Gesetze der Osmose noch deutlich heraus. In vielen anderen Beziehungen aber sind stärkste Abweichungen gegeben, da für die Wasseranziehung an dialytischen Membranen nicht mehr die Teilchenzahl allein entscheidet, sondern überlagernd und oftmals bis zur Unkenntlichkeit verschiebend die individuelle „Permeabilität" der Einzelmembranen und der Einzelstoffe hinzutritt. Die dialytische Wasseranziehung ist abgestuft zu der Reihe Dextrose > Kochsalz > Harnstoff; sie zeigt eine Abnahme in derselben Reihenfolge wie die Diffusionsgeschwindigkeit zunimmt. Eine rechnerische Erfassung des Ablaufs der dialytischen Vorgänge, bei der die Sonderfaktoren (spezifische Durchlässigkeit der benutzten dialytischen Membran, spezifische Größe der durchtretenden Teilchen, Hydrathüllen, Teilchenform, elektrische Ladung usw.) mit berücksichtigt sind, ist zur Zeit und vermutlich auch noch auf lange hin nicht möglich. Insbesondere ist auch das jederzeitige Verhältnis der beiden Komponenten bei der Dialyse (Diffusionswirkung und flüssigkeitsanziehende Wirkung) für den Einzelfall vorerst immer nur durch das Experiment bestimmbar.

Durch die experimentelle Untersuchung sind wir für die *Komponente II (flüssigkeitsanziehende Wirkung) im Vorgang der Dialyse* zu den folgenden Regeln gekommen:

a) Δ-Wert und Flüssigkeitsbewegung bei der Dialyse sind weitgehend unabhängig voneinander.

α) Im Δ-Wert gleiche Lösungen von Harnstoff, Kochsalz und Dextrose üben trotz ihrer osmotischen Isotonie an dialytischen Membranen außerordentlich stark unterschiedene Flüssigkeitsanziehungen aus (Abb. 12, S. 604).

β) Umgekehrt besitzen Lösungen, die in ihrer Wasseranziehungskraft an der dialytischen Membran untereinander gleich sind, Δ-Werte, die oft außerordentlich weit auseinandergehen. So entsprechen sich an der Fischblasenmembran im Wasseranziehungsvermögen eine Harnstofflösung von $\Delta = 2{,}6°$, eine Kochsalzlösung von $\Delta = 0{,}56°$ und eine Dextroselösung von $\Delta = 0{,}12°$.

b) Wenn Lösungen von Stoffen, deren Membrandurchwanderungsgeschwindigkeit stark verschieden ist, miteinander in Dialysierausgleich treten, findet bei geeignet ausgewählten Konzentrationen eine Richtungsumkehr der dialytischen Flüssigkeitsbewegung im zeitlichen Ablauf des Diffusionsausgleiches statt: *dialytische Richtungsumkehr der Flüssigkeitsbewegung.* Ganz besonders markant tritt diese Richtungsumkehr beim Dialysieraustausch gegen eiweißhaltige Lösungen hervor.

c) Die Kurve des zeitlichen Ablaufs der Flüssigkeitsbewegung an dialytischen Membranen zeigt oftmals sehr charakteristische Form; besonders gilt dies beim Hinzukommen einer dialytischen Richtungsumkehr der Flüssigkeitsbewegungen (Abb. 16, 17, 18 und 19).

d) An schwer durchlässigen Membranen ist allgemein die wasseranziehende Wirkung größer, die Diffusion des Gelösten geringer. An gut durchlässigen Membranen ist das Umgekehrte der Fall: die Diffusion nähert sich dem Verhalten im freien Lösungsraum, und für die andere Komponente, die Wasseranziehung, bleiben oft nur kleinste Beträge übrig. An den Fischblasenmembranen haben wir den im Sinne der Flüssigkeitsanziehung wirksamen Bruchteil der osmotischen Gesamtenergie bei Harnstoff zu $^1/_{5000}$, bei Kochsalz zu $^1/_{1200}$ und bei Dextrose zu $^1/_{250}$ gemessen.

Die *Prüfung der osmotischen Energie am Capillarmodell* brachte in Übereinstimmung hierzu das folgende Ergebnis:

a) Osmotische Druckwerte, die ihren Beträgen nach den oben angewandten mechanischen und onkotischen Drucken gleich waren, brachten keinerlei Wirkung im Sinne der Beeinflussung der dialytischen Wandströmungen hervor.

b) Erst als wir dazu übergingen, im Δ-Wert ganz außerordentlich viel größere osmotische Drucke an der Capillarwand in Wirkung zu setzen, war der Erfolg auf die dialytischen Wandströmungen im Capillarmodellversuch merklich. Beispiel: Kochsalzlösungen von $\Delta = 0{,}84°$ (osmotischer Überdruck von $= 0{,}28° =$ rund 35 m H_2O) brachten an den Dialysierströmungen eine Wirkung hervor gleich derjenigen, die an denselben Modellcapillaren durch eine mechanische Druckänderung

von nur 20 cm H_2O herbeizuführen war. Auch die Dextroselösung erga bei der Prüfung an unserem Capillarmodell kein wesentlich ander Ergebnis.

Das Verhalten der osmotischen Energie an den Modellcapillare zeigt hierdurch einen schroffsten Gegensatz zu dem Verhalten der m chanischen und der onkotischen Energie. Die Ursache liegt darin, da an maximal durchlässigen dialytischen Membranen vom osmotische Druck immer nur ein überaus kleiner Bruchteil des Gesamtbetrag der osmotischen Energie im Sinne von Flüssigkeitsbewegung aktue zu werden vermag.

3. *Allgemeines.*

Der in unseren Modellcapillaren vereinte Komplex von Einze bedingungen stellt in seinem Wesensganzen ein derart spezifisches un in sich abgeschlossenes System dar, daß eine zusammenfassende Be zeichnung unabweisbar ist. Wir haben vorgeschlagen, den vorstehende von uns herausgearbeiteten und experimentell untersuchten Gesamt komplex kurz als „*System der onkodynen Röhren*" zu bezeichnen. Z diesem System gehören als *Vorbedingungen* 1. Große Engheit der Röhren 2. sehr gute Dialysierfähigkeit der Rohrwandungen, 3. Durchströmtsei der Röhren von kolloidhaltiger Lösung und 4. Einstellung des mecha nischen Durchströmungsdruckes dicht oberhalb des Nullwertes. Be Erfülltsein dieser Bedingungen resultieren als *gesetzmäßige Wirkungen* 1. eine Stromumkehr der dialytischen Wandströmung mit deutlichen Auftreten einer Ausstromstrecke, eines Umkehrpunktes und einer Ein stromstrecke, 2. bei passend ausgewählter Rohrstrecke ein Gleichstand zwischen anfänglichem dialytischem Ausstrom und nachherigem dia lytischem Wiedereinstrom; 3. eine leichte Umstellbarkeit des System zu einseitigem Überwiegen von dialytischem Aus- oder Einstrom und 4. dabei eine ganz außerordentliche Ansprechbarkeit auf kleinste me chanische und onkotische Drucke, aber im Gegensatz hierzu eine ganz außerordentlich geringe Beeinflußbarkeit durch die osmotische Energie Immer ist das Wirken der Onkodynamik dadurch charakterisiert, daß die Beeinflussung von Ausstrom und Einstrom gegensätzlich erfolgt. Bei den Änderungen der Membranbeschaffenheit ist dagegen die Beein flussung von Aus- und Einstrom gleichgerichtet. Die Gesamtheit der genannten Besonderheiten ist nicht irgendwie stofflich an eine bestimmte Materialart gebunden, sondern lediglich Ausdruck und Folge des Prin zips der onkodynen Röhren.

Zu einer *allgemeinen Onkodynamik der capillaren Röhren* gehört noch die Beantwortung der Frage, ob auch bei andersartiger Kombinierung der Bedingungen und Energien Systeme mit Richtungsumkehr der Wanddurchströmung zu erhalten sind. Die erreichte Klärung läßt auch

diese Frage beantworten. Bei keinerlei Kombinierung der Bedingungen und der Energien ist für ein Röhrensystem, welches aus sich heraus eine Umkehr der Wanddurchströmungen zu Wege bringen soll, das Absinken des mechanischen Druckes auf der Capillarstrecke bis in die Nähe des Nullwertes zu entbehren. Wohl aber ergibt sich bei der theoretischen Überlegung der Möglichkeiten, daß noch eine zweite Kombinationsart der Energien ebenfalls zur Herbeiführung einer spontanen Umkehr der Flüssigkeitsaustauschströmungen an einer Capillare geeignet sein könnte. Diese Wirkung ließe sich erreichen, wenn man die osmotische Energie an die Stelle der onkotischen Energie setzen würde. An sich wäre ein solches System, basierend auf der Gegeneinanderschaltung von mechanischem und von osmotischem Druck, selbst bei dialytischen Membranen, realisierbar; es hätte aber zur Voraussetzung, daß die Rohrinnenflüssigkeit einen höheren osmotischen Druck besitzt als das Außenmilieu, da ohne diese Bedingung ein Wiedereinströmen von Flüssigkeit zur Capillare nicht eintreten kann. Diese Bedingung, die bei Übertragung auf die Gewebscapillaren fordern würde, daß das Blut einen höheren osmotischen Druck besäße als die Gewebsflüssigkeit, ist indes im menschlichen Körper offenbar nicht erfüllt. Damit aber ist zugleich darüber entschieden, daß ein solches System hier nicht weiter der Diskussion bedarf. Weitere physikochemische Möglichkeiten zum Ziel der Erreichung einer spontanen Umkehr der Austauschströmung sind, soweit wir sehen, nicht denkbar.

Teil II.

Die Onkodynamik der menschlichen Capillaren und ihre Anwendung auf klinische Fragen.

Schon in früheren Veröffentlichungen haben wir, zunächst für die nephritischen Ödeme[1], sodann auch für die Ödemfrage im Ganzen[2] die Ergebnisse unserer Untersuchungen am Capillarmodell zu verwerten gestrebt. Im vorstehenden Teil dieser Abhandlung ist der sytsematische Ausbau der Capillarmodellversuche bis zur Gewinnung einer allgemeinen Onkodynamik capillarer Röhren weitergeführt. *Modellversuche und Körpergeschehen bleiben stets weit auseinander. Was auf eine Anwendbarkeit für den menschlichen Körper zu prüfen steht, ist immer nur die allgemeine Gesetzmäßigkeit, zu deren Erkennung der Modellversuch führte.*

A. Die Spezialform der Onkodynamik der menschlichen Capillaren.

Das System der onkodynen Röhren enthält die folgenden 4 Voraussetzungen: 1. Engheit der Röhren, 2. hohe Dialysierbefähigung der

[1] *Schade* und *Claussen*, Zeitschr. f. klin. Med. **100**, 363. 1924.
[2] *Schade*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **32**, 425. 1927.

Wandungen, 3. Durchströmtsein mit kolloidhaltiger Lösung und 4. Verwendung derart niedriger mechanischer Strömungsdrucke, daß auf einer Letztstrecke der Röhren der onkotische Druck der durchströmenden Kolloidflüssigkeit den mechanischen Druckwerten überlegen ist. An weitere Bedingungen ist die Geltung der onkodynamischen Gesetzmäßigkeiten nicht gebunden. Die ersten 3 Voraussetzungen sind offenkundig an den menschlichen Capillaren gegeben. Aber auch die 4. Voraussetzung ist, wie *Schade* und *Claussen*[1] nach Schaffung einer klinisch zuverlässigen Methodik der Onkometrie zahlenmäßig nachweisen konnten, ganz allgemein an den menschlichen Capillarstrecken erfüllt. Der onkotische Druck des menschlichen Blutes beträgt beim Gesunden 2,3—2,9 cm Hg. Der mechanische Strömungsdruck in den Capillaren sinkt von seinem Anfangswert von 6 oder 8 oder mehr cm Hg bis zum Venenbeginn auf Werte von 1 cm Hg und darunter herab. Der Kreislauf des menschlichen Körpers ist demnach so eingestellt, daß immer irgendwo auf einer Mittelstrecke der Capillaren jener Punkt liegt, wo der mechanische Strömungsdruck bei seinem Absinken dem Wert des onkotischen Blutdruckes gleich wird; von da an abwärts über der Capillare ist dann der onkotische Druck dem weiter absinkenden mechanischen Druck überlegen. Für die energetische Betrachtung ist daher kein Zweifel, daß auch die menschlichen Capillaren grundsätzlich zu dem von uns untersuchten System der onkodynen Röhren gehören. Dabei sei ausdrücklich bemerkt, daß wir den Begriff der „*Capillaren*" hier *nicht in der anatomischen Begrenzung* fassen, sondern, wie auch bei anderen Autoren üblich, *in dem weiteren Sinne als Bezeichnung für die „gesamte permeable Strecke der Strombahnen"*, die am Austausch der Stoffe im Gewebe Anteil hat.

Seit langem ist für die Capillaren des lebenden Gewebes namentlich von den englischen Autoren *Starling* (1898)[2], *Bayliss* u. a. eine Umkehr der Wandaustauschströmungen, d. h. neben dem „Transsudationsstrom" eine „back filtration" angenommen und diese letzte in voll zutreffender Art auf die wasseranziehende Kraft der Serumeiweiße zurückgeführt. Im *Schade-Claussen*schen Capillarmodell (1924)[3] hat diese „back infiltration" ihre erste experimentelle Reproduzierung erfahren. Zugleich ist dadurch die Möglichkeit gewonnen, dem bisher unentwirrbaren Einzelgeschehen an den Capillaren in systematischen Untersuchungen näherzukommen.

Das System der onkodynen Röhren verfügt in der Form unseres Capillarmodells hauptsächlich über 2 sehr wirksame „Freiheiten": der mechanische Druck und der onkotische Druck sind dynamisch gegen-

[1] *Schade* und *Claussen*, Zeitschr. f. klin. Med. **100**, 363. 1924.
[2] *Starling*, Journ. of physiol. **24**, 317. 1898.
[3] *Schade* und *Claussen*, Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1924, S. 56.

einander geschaltet, sie beide sind frei zur Variation. Die Spezialform, in welcher der menschliche Körper das Prinzip der onkodynen Röhren verwertet, ist aber dahin weiterentwickelt, daß *von diesen 2 Freiheiten die eine, diejenige des onkotischen Druckes, in Fortfall gebracht ist.* Der onkotische Druck des menschlichen Blutes ist nach den Messungen, die von *Schade* und *Claussen* und unabhängig von uns auch von *Govaerts* angestellt und seitdem vielfach bestätigt gefunden sind[1], beim Gesunden innerhalb sehr enger Grenzen (2,3—2,9 cm Hg) auf einen konstanten Wert (Mittel etwa 2,5 cm Hg) festgelegt. Diese Konstanz des onkotischen Druckes im Blut hat für die Funktion der menschlichen Capillaren die sehr wichtige Folge, daß die Doppelveränderlichkeit des Systems der onkodynen Röhren im Körper vermieden und die Beherrschung der physikochemischen Dialysierströmungen am Ort der Capillaren weitmöglichst den mechanischen Druckkräften allein unterstellt ist. Durch diese Beschränkung der Variablen im menschlichen Körper ist *die Basis für die Wirkungen des mechanischen Druckes sicher fixiert. Erst so ist dem System der menschlichen Capillaren im eigentlichen die Zuverlässigkeit der mechanischen Regulierungsbefähigung für die Aufgaben des Flüssigkeitsaustausches im Gewebe geschaffen*[2].

Noch nach einer zweiten Richtung hin hat das System bei der Verwertung im menschlichen Körper eine Weiterbildung erfahren. Diese zweite Besonderheit beruht auf der *Mitbeteiligung der Blutkörperchen.* Das Blut als Ganzes ist im Flüssigkeitsaustausch an Capillaren dem Blutserum erheblich überlegen. In besonderer Deutlichkeit tritt dies im Versuch an den Modellcapillaren zutage, wofern dafür gesorgt ist, daß am Capillarmodell auch Sauerstoff und Kohlensäure in einer den natürlichen Gewebsverhältnissen nachgeahmten Art mit zur Wirkung gelangen. Unsere frühere Mitteilung dieses Ergebnisses[2] sei hier durch die Wiedergabe eines experimentellen Beleges weitergeführt.

Versuch 8.

Vergleich des dialytischen Flüssigkeitsaustausches bei Serum und bei „Vollblut" nach Versuchen am Capillarmodell.

Durchströmung einer Modellcapillare von insgesamt 2 m Länge. Die Capillaren waren dieselben und in gleicher Schaltung wie im Hauptversuch II. Wieder vorheriger Ausgleich des Serums zur Normosallösung durch 24stündige Dialyse. Im Versuch A geschah die Durchströmung der Capillaren mit menschlichem Serum bei Normosallösung als Außenmilieu wie in früheren Versuchen. Für die Durchströmung im Versuch B dagegen war das gleiche Serum mit den eigenen Blutkörperchen in der ursprünglichen Menge wiedervereinigt, so daß „Vollblut" entstand unter Ausschluß des die Versuchsausführung verhindernden Fibrins. Als Außenmilieu diente hier eine Normosallösung, welche frei an der Luft mit Kohlensäure

[1] Literatur siehe *Schade*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **32**, 425. 1927.
[2] *Schade* und *Claussen*, Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1924, S. 56.

aus einer Bombe dauernd durchperlt wurde. Das „Vollblut" war am Ort d Einlaufs zufolge Schüttelns an der Luft mit Sauerstoff bis zu hellroter Farbe g sättigt; am Auslauf war es durch Diffusion an Sauerstoff ärmer und zeigte weg des gleichzeitigen Zustroms der CO_2 vom Außenmilieu her eine ausgeprägt venö Färbung. Zur Refraktometrie wurden die 3 erhaltenen „Vollblutproben" erne im U-Röhrchen zentrifugiert, nachdem sie vorher durch Schütteln an der Lu zu gleichmäßig hellroter Farbe zurückgeführt waren.

A. Durchströmung mit Serum:

Druckeinstellung (mit Hilfe von Drosselungen bei b und c): 80:72:40:14,5:1
Minutendurchlauf: 0,27 ccm.

Dialysiererfolg:

n_D bei Einlauf a = 56,80 (= 7,59% Eiweiß)
n_D „ Mitte c = 58,55 (= 7,97% „)
n_D „ Auslauf e = 56,86 (= 7,60% „).

Mithin: *Capillare im Flüssigkeitseinstand. Gewechselte Flüssigkeitsmen = 5,0%.*

B. Durchströmung mit „Vollblut" bei gewebsähnlich nachgeahmten O_2- un CO_2-Verhältnissen.

Druckeinstellung (mit Hilfe von Drosselungen bei b und c): 83:74:40:16:10
Minutendurchlauf: 0,11 ccm.

Dialysiererfolg:

n_D bei Einlauf a = 57,1 (= 7,65% Eiweiß)
n_D „ Mitte c = 64,10 (= 9,16% „)
n_D „ Auslauf e = 55,19 (= 7,24% „).

Mithin: *Capillare im Zustand der „Flüssigkeitsresorption". Auf Erststreck abgegebene Flüssigkeitsmenge = 19,8%. Auf Zweitstrecke aufgenommene Flüssigkeits menge = 25,1%.*

Der Versuch zeigt deutlich: *das Vollblut ist bei gewebsähnlich nach geahmten O_2- und CO_2-Verhältnissen in der Größe des Flüssigkeitsaustausche dem Serum um ein Mehrfaches überlegen.* Der erhöhte Flüssigkeitsaustausc macht sich beim Vollblut über die ganze Strecke der Capillare hin geltend sowohl der Ausstrom wie der Einstrom der dialytischen Flüssigkeits bewegung ist sehr beträchtlich gesteigert. Neben dieser Allgemein steigerung aber verdient es ein besonderes Interesse, daß *in speziell Bevorzugung gerade der Flüssigkeitsrückstrom zum Blut begünstigt ist.*

Beim Zustandekommen dieser Überlegenheit des Vollblutes gegen über dem Serum wirken recht verschiedene Ursachen zusammen. Die *Viscosität* des Serums beträgt im Mittel 1,8, die des Vollblutes, schwan kend mit der CO_2-Beladung, etwa 4,0—5,5. Dieser Unterschied bringt beim Fließen in der Modellcapillare eine erhebliche Verlangsamung der

[1] Die hier verbliebenen kleinen Druckdifferenzen gegenüber Versuch A sind praktisch ohne Bedeutung; ihre Wirkung läge zudem in dem Sinne, daß sie dem Versuchsergebnis (Capillare im Zustand der „Flüssigkeitsresorption") gegen läufig wäre.

Strömung mit sich; im obigen Capillarmodellversuch ist für Serum ein Minutendurchlauf von 0,27 ccm, beim ,,Vollblut" dagegen nur mehr von 0,11 gemessen, d. h. die *Dialysierzeit* ist, auf gleiche Flüssigkeitsmengen bezogen, beim ,,Vollblut" um $2^1/_2$mal *länger* gewesen als bei dem einfachen Serum. Daneben aber bewirken die Blutkörperchen bei der Capillardurchströmung eine stetige und vorzügliche *Rührung* sowohl der ganzen Flüssigkeitsmasse als insbesondere auch der Flüssigkeitsrandschichten, die unmittelbar der Capillarwand anliegen, ein Moment, welches nach der allgemeinen Erfahrung (*Bechhold* u. a.) gerade bei kolloiden Lösungen sehr zur Erhöhung des Dialysiereffektes beiträgt: In diesen beiden Momenten sehen wir die Hauptgründe für die beim ,,Vollblut" im Modellversuch auftretende Allgemeinsteigerung der capillaren Flüssigkeitsaustausche.

Für die spezielle Bevorzugung des Rückstromes aber ist eine besondere Ursache gegeben. Wie seit langem bekannt (*v. Limbeck*[1], *Hamburger*[2], *v. Korányi*[3] u. a.), findet im Kreislauf des Blutes beim jedesmaligen Venöswerden eine Schwellung der Blutkörperchen unter der Wirkung der aufgenommenen Säuren (CO_2 usw.) statt. Der Durchmesser der roten Blutkörperchen pflegt zwischen arteriellen und venösem Blut um etwa 5% zu schwanken[4]. Dieser Wechsel im Volumen der Blutkörperchen geht auf Kosten der Blutplasmaflüssigkeit vor sich. Im obigen Modellversuch ist der Übergang des Blutes aus dem arteriellen in den venösen Zustand im Groben reproduziert. Schritthaltend mit dem Einströmen der Kohlensäure wächst über der Capillarstrecke der Schwellungsgrad der Blutkörperchen und zugleich auch der onkotische Druck des Blutplasmas. Beim ,,Vollblut" ist daher in der Anwesenheit der Blutkörperchen ein Moment gegeben, welches während der Capillardurchströmung von Strecke zu Strecke den onkotischen Druck erhöht und dadurch zwangsläufig ein ständiges Wachsen gerade jener Kraft bewirkt, die das Wiedereinströmen von Flüssigkeit zur Capillare herbeiführt. Diese Art der Wirkungssteigerung des Wiedereinströmens durch die Säureschwellung der Blutzellen hat für die Körperverhältnisse den besonderen Vorteil, daß ihr Ausmaß — bei sonst gleichen Bedingungen — jeweils dem örtlichen Grade der Gewebssäuerung parallel geht. Bei vermehrter Säurebildung im Gewebe wird in dieser Art eine vermehrte Eignung des Blutes zum Flüssigkeitsabtransport herbeigeführt.

B. Die menschlichen Capillarwände als dialytische Membranen.

An den Modellcapillaren haben wir im Effekt der Wasserbewegung *ein ganz außerordentliches Zurückstehen der osmotischen Energie* hinter

[1] *v. Limbeck*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **35**, 309. 1895.
[2] *J. Hamburger*, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Bd. I, S. 291ff. 1902.
[3] *v. Korányi* und *Benee*, Arch. f. klin. Med. **96**, 419. 1909.
[4] Vgl. z. B. *E. Wiechmann* u. *A. Schürmeyer*, Arch. f. klin. Med. **146**, 362. 1925.

den beiden anderen konkurrierenden Energien, dem onkotischen und mechanischen Druck, aufgefunden. Es wird die Frage zu beantworten sein, wie es bei den menschlichen Capillaren mit dem Wirken der osmotischen Energie bestellt ist. Oftmals und noch bis in das neueste Schrifttum hinein sind die Capillarwände wie semipermeable Membranen behandelt, d. h. wie solche, an denen die osmotische Energie mit ihrem vollen Betrage als wasseranziehend zur Geltung kommen müßte. Eine Folge dieser Auffassung war eine unterschiedlose Behandlung der Energetik für die osmotischen und die onkotischen Wirkungen. Am deutlichsten treten die Schwierigkeiten, in die man hier hineingeriet, in den *Ellinger*schen Untersuchungen über die treibenden Kräfte der Wasserbewegung an den Capillaren zutage: bei der Vergleichung der onkotisch und der osmotisch erreichbaren Flüssigkeitsaustauscheffekte ist *Ellinger* wegen der ihm unverständlich erscheinenden Überlegenheit der onkotischen Wirkungen sogar zu dem Schluß gedrängt, daß die Messungen des onkotischen Druckes der Serumeiweißkolloide unzutreffend sein müßten, und daß ihr „Quellungsdruck" etwa 60fach stärker wäre, als es den onkotischen Messungen entspricht[1]. Der Unterschied zwischen den Wirkungen der onkotischen und der osmotischen Energien an den Capillaren ist hier richtig gesehen. Nur die Deutung ging fehl. Die Ursache liegt nicht in einem beim onkotischen Druck anzubringenden Plus, sondern in einem beim osmotischen Druck anzubringenden Minus. Die menschlichen Capillaren sind an den meisten Gewebsorten, wie die klinische Erfahrung lehrt, durchlässig für Wasser und Echtgelöstes, nicht dagegen für Eiweißkolloide. Die menschlichen Capillarwände sind daher nicht wie semipermeable, sondern wie dialytische Membranen zu behandeln. An dialytischen Membranen aber vermag der osmotische Druck grundsätzlich nie mit vollem Betrage wasseranziehend zu wirken; je nach der Durchlässigkeit kommt stets ein erheblicher Teil des osmotischen Druckes für den Effekt der osmotischen Wasserverschiebung in Verlust. Gerade den menschlichen Capillarwänden ist ein sehr hohes Maß der Durchlässigkeit für das Echtgelöste eigen; gerade an ihnen wird daher nur ein sehr kleiner Bruchteil des Gesamtbetrages der einwirkenden osmotischen Energie als im Sinne der Wasserverschiebung aktuell zu erwarten sein. Einen Anhalt für die ungefähre Größenordnung der Bruchteile, die bei gut durchlässigen dialytischen Membranen in Betracht kommen, mögen unsere an Fischblasenmembranen gefundenen Zahlen geben: $^1/_{5000}$ bei Harnstoff, $^1/_{1200}$ bei Kochsalz und $^1/_{250}$ bei Dextrose. Es ist unmöglich, die Durchlässigkeit der lebenden Capillarwände zurzeit mit irgendwelchen Zahlen zu umgrenzen. Trotz aller hier nötigen Reserve ist aber doch der allgemeine Schluß gesichert, daß bei der sehr

[1] *Ellinger, A.* und *P. Heymann* und *Klein,* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **90**, 366; **91**, 28. 1921.

hohen Durchlässigkeit der menschlichen Capillarwände für das Echtgelöste der Bruchteil, mit dem der osmotische Druck im Sinne von Flüssigkeitsverschiebung aktuell zu werden vermag, nur äußerst gering sein kann. Der onkotische Druck aber kommt an den (eiweißdichten) dialytischen Membranen in seinem vollen Betrage (vgl. S. 611) zur Wirkung. Die oft diskutierte allgemeine Frage, wie es möglich ist, daß der im absoluten Wert vielmals kleinere onkotische Druck der Blutplasmaeiweiße gegenüber der osmotischen Energie überhaupt zur Geltung gelangt, wird nach dem Vorstehenden keine grundsätzliche Schwierigkeit mehr bereiten.

Die Tatsache, daß die dialytische Capillarwand den osmotischen Druck niemals entfernt voll aufnimmt, ihm vielmehr dank ihrer Durchlässigkeit für das Echtgelöste weitgehend ausweicht, ist physiologisch und besonders auch klinisch von einer großen Bedeutung. Der Unterschied des osmotischen Druckes zwischen Blut und Gewebe beträgt, gemessen am Δ-Gefälle des arteriellen Blutes zum venösen, etwa 0,02°. Schon dieser Wert entspricht in seinem Äquivalent einem mechanischen Druck von 19 cm Hg. Während der Funktion der Organe ist die Differenz zwischen Blut und Gewebe erheblich größer. Eine Differenz im Δ-Wert von 0,1° bedeutet bereits eine Druckhöhe von etwa 1 m Hg. Bei der Entzündung werden Anstiege auf $\Delta = 0{,}7$–$0{,}8°$ und noch weit darüber hinaus (im Eiter gemessener Höchstwert = 1,4°) gefunden. Würden die osmotischen Überschußbeträge auch nur annähernd ihrem Vollwert entsprechend an den Capillarwänden zur Geltung kommen, so würde schon bei der normalen Organfunktion die osmotische Energie durch ihr gewaltiges Herausragen über daß Maß der anderen beteiligten Kräfte jede Regulierbarkeit des Systems praktisch beseitigen, und es würden dem Körper ähnliche Zustände zwangsweiser Wasserverschiebungen drohen, wie sie *M. Bürger* und *M. Baur*[1] im Tierversuch nach Injektion extrem konzentrierter Zuckerlösungen kürzlich beschrieben. In der dialytischen Membraneigenschaft besteht das Mittel der Abwehr. *Es ist sehr beachtenswert, daß die Wand der menschlichen Capillaren als dialytische Membran dazu befähigt ist, den im Gewebe auftretenden osmotischen Überdrucken, die oftmals excessiv groß sind, durch eine in der gleichen Größenanordnung wirksame Abhilfe, durch Reduzierung der osmotischen Wasseranziehung auf excessiv kleine Bruchteile, zu begegnen.*

Wenn die menschlichen Capillarwände als dialytische Membranen funktionieren, so läßt sich erwarten, daß auch im Vorgang ihrer vitalen Flüssigkeitsaustausche die Eigenarten der Dialyse kenntlich sind. Wir haben oben (Abb. 18 auf S. 610) das Verhalten von Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration beim Dialyseausgleich gegen Serum untersucht, dabei die dialytische Strömungsumkehr gefunden und ein in

[1] *M. Bürger* und *M. Baur*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **56**, 1. 1927.

seiner Gesamtart sehr kennzeichnendes Kurvenbild für diesen Dialyse-prozeß erhalten. Gerade für Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration ist nun auch das Verhalten im lebenden Gewebe gut bekannt. Die Arbeit von *K. Wessely*[1] aus dem Jahre 1903 hat hier die Grundlage geschaffen und ist auch heute noch unübertroffen: sie verfolgt bei den verschieden konzentrierten Kochsalzlösungen, die jedesmal zu 1 ccm in die Bindegewebsschicht der Conjunctiva injiziert wurden, mit einer an anderen Gewebsorten nicht erreichten Genauigkeit die Änderungen, die an der Injektionsflüssigkeit beim Austausch gegen die Blutbahnen vor sich gehen. Aus den Tabellen der Wesselyschen Arbeit ist von uns die Abb. 23 zusammengestellt. Die voll ausgezogenen Erststrecken der Kurven sind zeitlich-quantitativ in den Wesselyschen Messungen festgelegt. Sie geben zu erkennen, wie die 2proz., 5proz. und 10proz. Kochsalzlösung im Gewebe anfangs unter Flüssigkeitsaufnahme vergrößert wird, und zwar dies um so mehr und auch zeitlich um so länger anhaltend, je höher die Konzentration ist; bei der zum Blut isotonischen Kochsalzlösung setzt dagegen sofort eine Abnahme, eine „Resorption" ein. Der Übergang der konzentrierten Lösungen aus der anfänglichen Volumzunahme zum Wiederkleinerwerden der Menge ist von *Wessely* nur in einfacher klinischer Beobachtung ohne zahlenmäßige Festlegung verfolgt, dagegen sind die Endpunkte dieser Strecken, d. h. die Zeiten der vollendeten Resorption wieder in exakten Zahlen angegeben, so daß

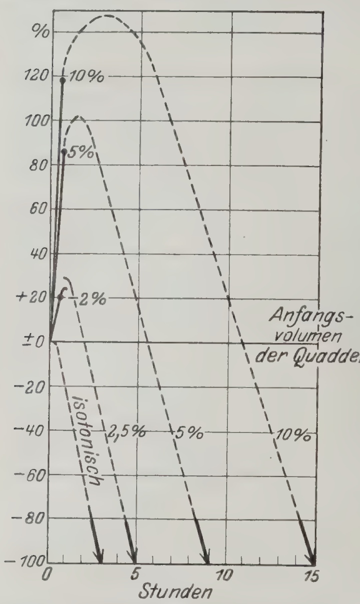


Abb. 23. Verhalten von injizierten Kochsalzlösungen variierter Konzentration im menschlichen Bindegewebe (nach den Untersuchungen von *K. Wessely*): Weitgehende Artähnlichkeit dieser Flüssigkeitsaustauschvorgänge (Flüssigkeitsquaddel-Capillarwand-Blut) mit den Dialysiervorgängen der Abb. 18, S. 610 (Kochsalz-Fischblasenmembran-Serum).

der Gesamtverlauf der Kurven dem Allgemeincharakter nach konstruierbar ist (Abb. 23). *Die Artähnlichkeit dieses Bildes zur Abb. 18 (S. 610) ist in der Tat überraschend.* Die Vorgänge von „Transsudation" und „Resorption" bei den Kochsalzlösungen im lebenden interstitiellen Gewebe zeigen sich in ihren Ablaufsbesonderheiten überaus ähnlich den Vorgängen, wie man sie im einfachen Versuch ohne alle vitalen Kräfte erhält, wenn Kochsalzlösungen gegen Serum an einer Dialysiermembran (Fischblase) zum Austausch gelangen. Auch *Wessely* hat die Beziehungen

[1] *K. Wessely*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **49**, 417. 1903.

zur „Diffusion“ und zur „Osmose“ gesehen, ist aber dennoch am Schluß seiner Arbeit zu dem Ergebnis gekommen, daß „Diffusion und Osmose zwar die Resorption zu beeinflussen imstande sind, aber nicht ihre eigentlichen ursächlichen Kräfte darstellen“. Solches Urteil war unvermeidlich, weil *Wessely*, wie damals (1903) fast die Gesamtheit der deutschen Autoren, die Starlingsche Lehre von „dem angeblich starken osmotischen (jetzt = onkotischen) Druck des Serumeiweißes als Ursache der Resorption“ ablehnte. In der Zwischenzeit sind die experimentellen Unterlagen sehr erweitert. Die Starlingsche Auffassung ist heute zu einem sicheren Grundpfeiler im Ausbau der Onkodynamik der Capillaren geworden. Die Einzelart des Zusammenwirkens von „Diffusion“ und „Osmose“ ist von Substanz zu Substanz und von Membran zu Membran sehr verschieden. Doch in der experimentellen Ausführung der Dialyse (s. oben S. 610) hat man ein vorzügliches Mittel, um die beiden Einzelvorgänge, die Diffusion und die osmotische Flüssigkeitsanziehung, jeweils in dem richtig zusammengehörigen Verhältnis vereint zu erhalten. Wenn nun das Experiment, wie hier am Beispiel der Dialyse von verschieden konzentrierten Kochsalzlösungen gegen Serum gezeigt ist, die Gewebsvorgänge beim Austausch an den Capillaren in ihren komplizierten Besonderheiten derart bis ins einzelne zu reproduzieren vermag, so wird es hierdurch in hohem Maße wahrscheinlich, daß *die Dialyse auch beim Austausch zwischen Gewebe und Capillaren den physikochemisch zugrunde liegenden Vorgang darstellt.* Immer aber wird daneben aufs genaueste zu prüfen sein, inwieweit etwa durch die Spezialverhältnisse des Gewebes — sei es avitaler oder ganz besonders auch vitaler Art — Abweichungen von dem Grundvorgang bedingt sind. Auch in dieser Richtung ist die Wesselysche Arbeit sehr wertvoll. Schädigungen des Zellprotoplasmas oder Reizwirkungen auf die sensiblen und vasomotorischen Nerven, wie sie *Wessely* im Einzelnen bei seinen Untersuchungen an der Conjunctiva nachwies, können z. B. die normale Reihe Harnstoff $<$ Kochsalz $<$ Dextrose zu der Reihenfolge Harnstoff $<$ Dextrose $<$ Kochsalz verkehren. Doch ist hier nicht der Ort, auf die abändernd hineinspielenden Sonderwirkungen, die sich im Einzelfall wechselnd dem physikochemischen Grundvorgang überlagern können, näher einzugehen.

C. Klinische Anwendungen.

Im Bindegewebsraum tritt immer zur Capillarfunktion das Wirken der Eigenkräfte des Bindegewebes hinzu. Gemäß unseren früheren Untersuchungen sind es prinzipiell dieselben 3 wasserbewegenden Energieen wie im Blut: der mechanische Druck in statischer Form als „Gewebsspannung“, der onkotische Druck als Quellungsbestreben der cellulären und intercellulären Gewebsteile und der osmotische Druck der Gewebsflüssigkeit mit jener Modifizierung des Wirkens gegenüber dem

Blut, wie sie den Donnanschen Gesetzen entspricht[1]. Die Capillarwa steht daher nicht nur von der Blutseite her, sondern ebenso auch v der Gewebsseite her unter der Wirkung dieser 3 genannten Energi Dabei gilt für die Capillarwand wie für alle dialytischen Membran weitgehend das Gesetz, daß weder das Wasser noch das Gelöste e Wanderung durch die Membran hindurch antreten kann, wenn sie nic von einem Gefälle der Energieen bedingt ist. *Alle Austausche an Grenzfläche zwischen Blut und Gewebe sind sonach energetisch von Differenz der jeweils aktuell werdenden Kräfte diesseits und jenseits Capillarwand abhängig.* Wie in früheren Arbeiten gezeigt, läßt sich Energetik an den Capillaren im Bindegewebe orientierend mit ein einfachsten Schema skizzieren. Die energetischen Änderungen, welc an den Capillarwänden eine gesteigerte Transsudation und dadurch ei vermehrte Anhäufung von Flüssigkeit auf der Gewebsseite herbeiführe sind die folgenden:

	Auf der Blutseite	Auf der Gewebsseite
Mechanischer Druck	Steigen	Sinken
Onkotischer Druck	Sinken	Steigen
Osmotischer Druck	Sinken	Steigen

Die Energieänderungen der entgegengesetzten Richtung haben u gekehrt eine Anhäufung von Flüssigkeit auf der Blutseite, d. h. ei gesteigerte Resorption von Flüssigkeiten aus dem Gewebe zur Folg *Für 4 der wichtigsten Ödemarten, für die Stauungsödeme, für die Niere ödeme, für die Quellungsödeme und für die Entzündungsödeme ist d experimentelle Untersuchung der jeweils vorliegenden energetischen Änd rungen am Blut und am Gewebe in quantitativen Messungen durchgefüh* Über diese Ergebnisse ist ausführlich an anderer Stelle[2] berichtet.

Hier sei versucht, nach einer weiteren Richtung die klinische A wendbarkeit zu zeigen. Das *Verfahren zur Prüfung der Gefäßfunktio von P. Morawitz und G. Denecke*[3] gestattet die Flüssigkeitsverschi bungen zwischen Blut und Gewebe am Arm des lebenden Mensche zu verfolgen. Bei der Ausarbeitung dieses Verfahrens sind von den g nannten Autoren verschiedene Arten der mechanischen Beeinflussung d Blutstromes am Arm untersucht und dabei regelmäßig auftretende Unte schiede des Gefäßverhaltens gefunden. Eine erste Gruppe der Unterschied bezieht sich auf Verhältnisse, bei denen im abgeschnürten Gefäßgebi der mechanische Blutdruck auf verschiedene Höhen gebracht war. Bei

[1] Vgl. z. B. *L. Michaud*, Virchows Arch. **254**, 710. 1925.

[2] Zusammenfassung siehe *Schade*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 3 425. 1927.

[3] *P. Morawitz* und *G. Denecke*, Münch. med. Wochenschr. **68**, 659. 1921.

Tiefstand des intravasculären mechanischen Druckes, d. h. bei geringer Blutfüllung des im Arm abgeschlossenen Gefäßsystems fand sich mehr Gewebswasser in das Blut eingeströmt als bei mittlerer Füllung; bei einer starken Erhöhung des intravasculären Druckes kam es zur Umkehr dieses Verhaltens. Wie die Autoren selber berichten, „geht die große Bedeutung des Druckfaktors hieraus deutlich hervor“. Aber auch bei Einhaltung einer völlig gleichen Stautechnik sind Unterschiede zwischen Gesunden und Kranken gefunden. Zur Erklärung scheidet das mechanische Moment hier aus. Auch osmotische Unterschiede waren nicht verantwortlich zu machen. Das Hin und Her der Flüssigkeitsbewegungen, wie es sich aus den klinischen Befunden für die einzelnen Krankheitsgruppen ergab, war in seinen ursächlichen Faktoren bislang nicht zu entwirren. Die klinischen Befunde als solche sind mit gleicher oder ähnlicher Technik in den Arbeiten von *Denecke*[1], von *Molnar*[2] sowie von *Masing* und *Denecke*[3] bestätigt. Das Urteil der Autoren sei hier durch 2 kurze Zitate beleuchtet: „Von dem Vorgang, der zu der beobachteten Verdünnung des normalen Serums führt, kann man sich nur schwer eine Vorstellung machen. Welches die treibende Kraft für den Wassereintritt ist, ob es eine wasseranziehende im Serum oder eine vis a tergo in den Geweben ist, wissen wir nicht. Wir sehen nur, daß wir ihren Effekt paralysieren und schließlich überkompensieren können durch Steigerung des intravasculären Druckes“ (*Denecke*[4]). „Es fragt sich, was man mit dieser Methode untersucht, welchen der Faktoren die den Wassergehalt des Blutes verändern? ... Uns ist es am wahrscheinlichsten, daß wir mit unserem Verfahren vorwiegend die *Durchlässigkeit der Gefäße* prüfen“ (*Morawitz* und *Denecke*[5]).

Diese klinisch gut gesicherten Folgeerscheinungen von präzise definierten, rein mechanischen Eingriffen am Blutstrom des lebenden Gewebes geben, zumal bei dem häufigen Wechsel im Richtungssinn der Befunde, einen vorzüglichen Prüfstein, um daran die Brauchbarkeit der Gesetze der Onkodynamik für die menschlichen Capillaren zu erproben.

Für die energetische Betrachtung ist allen Arten künstlicher Blutstauung als Folge gemeinsam, daß das normale Gleichgewicht zwischen den mechanischen und den onkotischen Kräften an den Gefäßwänden gestört wird. Der onkotische Blutdruck ist im menschlichen Körper bei dem Konstanzwert von etwa 2,5 cm Hg festgelegt und geht auch bei

---

[1] *G. Denecke*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **140**, 179. 1922.

[2] *A. S. Molnar*, Wien. Arch. f. inn. Med. **8**, 587. 1924.

[3] *Masing* und *Denecke*, Verhandl. d. Kongr. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922, S. 426.

[4] *G. Denecke*, l. c. S. 182 und 185.

[5] l. c. S. 661. (Die Auszeichnung der Worte „Durchlässigkeit der Gefäße“ ist auch im Original vorhanden.)

starker CO_2-Beladung niemals weit über 3 cm Hg hinaus. Dies is der Wert, mit dem die Blutplasmaeiweiße in den menschlichen Capil laren bestrebt sind, Flüssigkeit von außen her zum Gefäßrohr hin einzuziehen. Die onkotische Flüssigkeitsanziehung führt aber imme nur in dem Maße zum tatsächlichen Einströmen, als dies der entgegen gesetzt wirkende mechanische Blutdruck zuläßt. Zwei Fälle sind hie vom Standpunkt der Onkodynamik zu unterscheiden.

Wird der mechanische Blutdruck auf der Capillarstrecke durch den äußeren Eingriff über die Norm erhöht, so ist eine Steigerung der mechanischen Flüssigkeitsauspressung, mithin für das Blut eine Ein dickung, die Folge; wird der mechanische Blutdruck auf der Capillar strecke gesenkt, so erhält der einsaugende onkotische Druck das Über gewicht, und das Blut kommt zur Verdünnung. Bei allen künstlichen Eingriffen in die Mechanik des strömenden Blutes hängt daher der Richtungssinn der Blutänderung weitgehend davon ab, ob — bei Überwindung der vital gegebenen Regulierungseinrichtungen — eine Erhöhung oder eine Senkung des mechanischen Druckes in den Ca pillaren zustande kommt. Eine Verschiedenartigkeit nach Grad und ebenso auch nach Richtung der Blutbefunde ist daher, sobald durch die künstlichen Eingriffe eine verschiedene Höhe des mechanischen Druckes in den Capillaren gesetzt wird, unausbleiblich.

Zuzweit aber sind auch bei völlig gleicher Umschnürungstechnik noch regelmäßige Capillaraustauschabweichungen an Patienten mit bestimmten Krankheitszuständen gegenüber dem Verhalten an Gesunden gefunden. Es ist sehr interessant, die Liste dieser Krankheiten vom Standpunkt der physikochemischen Onkodynamik zu betrachten. Denn die Krankheitszustände, welche bei diesen klinischen Prüfungen der Gefäßfunktion sich als abnorm erwiesen, sind fast ausnahmslos solche, bei denen schon nach dem bisher vorliegenden Material der physikochemischen Messungen mit einiger Sicherheit ein abnorm niedriger Stand oder ein abnorm niedriger Wirkungsgrad des onkotischen Blutdruckes angenommen werden darf: Nephrosen, Amyloidosen der Niere, Glomerulonephritiden und die diffus entzündlichen Hautgewebe beim Scharlach im akuten exanthematischen Stadium. Die Hypoonkie (wahre und membranogene Form[1]) aber bedeutet ein verringertes Flüssigkeitseinsaugvermögen, sie bringt für die capillaren Flüssigkeitsaustausche eine Verstärkung des Ausstroms und eine Verringerung des Einstroms, für das Blut demnach die Tendenz zur Eindickung mit sich. Gerade dies aber ist die Richtung, in welcher die Abweichungen liegen, die bei der klinischen Prüfung der Gefäßfunktion am umschnürten Arm der Patienten hervorgetreten sind. Die Parallele geht indes noch

[1] *Schade*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **32**, 451. 1927.

weiter. Wie besonders *M. P. Govaerts*[1] gezeigt hat, ist die Hypoonkie der Nierenkranken im allgemeinen für die Nephrosen und Amyloidosen größer als für die Glomerulonephritiden, und bei den Nephrosklerosen fehlt sie völlig. Es ist sehr bemerkenswert, daß von den klinischen Autoren nach dem Ergebnis der Gefäßfunktionsprüfungen die gleiche Abstufungsreihe aufgestellt werden konnte; die Nephrosklerosen hoben sich wieder durch ein völliges Fehlen der Abweichung heraus. Auch das Verhalten des Scharlachs stimmt hierzu vorzüglich. Physikochemisch ist zu erwarten, daß das abnorme Verhalten der Haut von Scharlachkranken nur so lange anhält, wie die Entzündung und damit die membranogene Hypoonkie fortbesteht; ebenfalls klinisch trat mit dem Fortschreiten der Rekonvaleszenz bald die normale Verdünnung des Blutes bei den Gefäßfunktionsprüfungen wieder auf.

Die Tab. 6 (S. 640) bringt eine Zusammenstellung der Einzelverhältnisse. Für die verschiedenen Arten der Technik der Blutstrombeeinflussung sind nebeneinander die Änderungsrichtung der Onkodynamik und der zugehörige klinische Blutbefund nach *Morawitz* und *Denecke* angegeben. Man wird erkennen, in welchem Maße die Onkodynamik den wechselreichen klinischen Beobachtungen bei den verschiedenen Zuständen künstlicher mechanischer Strömänderung gerecht wird.

Bei den Erklärungsversuchen dieser und ähnlicher Austauschvorgänge an den Capillaren hat bislang der Begriff der „*veränderten Capillarwanddurchlässigkeit*" eine große Rolle gespielt. Ziemlich allgemein ist man der Ansicht, aus dem Befund des gesteigerten Hindurchgehens von Flüssigkeit durch die Capillarwand auf ein Verändertsein der Wandbeschaffenheit, auf eine erhöhte Membrandurchlässigkeit schließen zu können. Solcher Schluß ist aber nicht berechtigt. Unsere Versuche im Teil I haben gezeigt, daß — *auch ohne das Vorhandensein einer Durchlässigkeitsänderung an der Membran* — jede Umstellung der Energetik im onkodynen System gesetzmäßig eine Beeinflussung der Austauschströmungen mit sich bringt: beim mechanischen und onkotischen Druck genügen schon kleinste Abweichungen, um am Capillarmodell erhebliche Unterschiede der Austauschvorgänge und oftmals sogar des Richtungssinnes vom summarischen Austauschergebnis herbeizuführen. Auch in der Spezialform, zu welcher das System der onkodynen Röhren in den Capillaren des menschlichen Körpers weitergebildet ist, sind diese Gesetzmäßigkeiten wirksam. *In der Onkodynamik der Capillaren ist daher eine neue und wichtige Konkurrenz auf dem Gebiet, das bisher dem Begriff der „veränderten Capillarwanddurchlässigkeit" allein zu gehören schien, erstanden.*

[1] *M. P. Govaerts,* Bull. de l'acad. roy. de méd. de belgique 1924, Märzheft. Extrait des rapports du XIX. Congres Français de Médicine. Paris 1927, S. 61 (ebendort weitere Literatur dieses Autors).

Tabelle 6. *Die von Morawitz und Denecke beobachteten Blutänderungen bei den verschied Arten der Stauung, resp. Abschnürung: zusammengestellt von dem Standpunkt der Onkodyna*

Art der mechanischen Blutstrombeeinflussung	Richtung der energetischen Änderung	Klinischer Blu fund (nach *M* witz und *Den*
I. Einfache Stauung (Blutstrom besteht weiter). *Technik:* Biersche Stauung mit elastischer Binde; nach *Mende*[1] von einem Druck = 50 cm (= 3,6 cm Hg) an Ödeme erzeugend.	Änderung der Kinetik wie allgemein bei Stauungsödemen. Von der Venenseite her wird den Capillaren ein gesteigerter mechanischer Innendruck aufgezwungen. Der onkotische Druck wird hierdurch (trotz geringen Ansteigens durch die CO_2-Schwellung der Blutkörperchen) mehr oder weniger im Effekt seiner Flüssigkeitsansaugung gehemmt. *Folge:* Ausstrom gesteigert, Rückstrom geschwächt.	Eindickung
II. Vollständige Abschnürung (Blutstrom ist aufgehoben).	Kinetik in Statik übergeführt.	
1. *Bei wenig Blut in den Gefäßen.* *Technik:* Arm wird 1 Min. horizontal gehalten, sodann Abschnürung mit elastischer Binde, so daß sofort Oberarmarterie komprimiert ist. Dauer 12 Minuten.	Mechanischer Druck in den Capillaren vermindert, da von der Arterienseite her Blutdruck aufhört und im Venengebiet nachgewiesenermaßen[2] der Druck niedrig bleibt. Onkotischer Druck mit der CO_2-Schwellung der Blutkörperchen gering ansteigend. *Folge:* Ausströmen verringert, Einströmen wird überwiegend.	Verdünnung
ad 1) Abweichungen bei Kranken: a) *Bei Nierenkranken.*	Nierenkranke besitzen verringerten onkotischen Blutdruck. Hierdurch Ausstrom abnorm gesteigert, Einstrom abnorm schwach.	Eindickun resp. schwäch Grad von dünnung.
Ausnahme: Nephrosklerosen.	Bei den Nephrosklerosen ist der onkotische Druck im Blut normal. Daher Verhalten normal (wie II, 1).	Verdünnung
b) *Bei Scharlachkranken:* Im akuten Exanthemstadium.	In Haut besteht Entzündung; daher membranogene Hypoonkie. Hierdurch Ausstrom abnorm gesteigert, Einstrom abnorm schwach.	Eindickung.
Im Rekonvaleszenzstadium.	Entzündung in Haut ist behoben, daher Verhalten normal (wie II, 1).	Verdünnung
2. *Bei viel Blut in den Gefäßen.* *Technik:* Wie bei II, 1, doch vorher durch $1^1/_2$ Minuten Stauung Arm mit Blut überfüllt.	Mechanischer Druck — im Gegensatz zu II, 1 — von der Venenseite her stark gesteigert. Onkotischer Druck wie bei II, 1. *Folge:* Ausströmen gesteigert, Einströmen geschwächt.	Eindickung

[1] *Mende*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **150**, 379. 1919.
[2] *Denecke*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **140**, 179. 1922.

Daß Schädigungen der Capillarwände im anatomischen und mehr noch im submikroskopischen Sinne klinisch vorkommen und bei bestimmten Krankheitszuständen sogar die Regel sind, ist völlig außer Zweifel. Was aber vom Standpunkt der Onkodynamik bezweifelt werden muß, ist die Gültigkeit der klinisch üblichen Annahme, daß jede Schädigung der Capillarwand, die zu erhöhter Membrandurchlässigkeit führt, an sich schon eine ausreichende Ursache zur abnormen Ansammlung von Flüssigkeit im Gewebe bedeutet. Die Durchlässigkeitssteigerung einer Membran wird sich im allgemeinen gleichsinnig auf beide Richtungen der Durchwanderung erstrecken. Bei der einfachen Annahme einer solchen doppelseitigen Durchlässigkeitssteigerung über der Capillarstrecke wird daher sowohl das Ausströmen als auch das Einströmen durch die Wandungen begünstigt sein: der Zustand eines vermehrten Flüssigkeitswechsels, nicht aber der Zustand, wie er einer gesteigerten Transsudation an den Capillaren entspricht, würde daher die Folge sein. Erst beim Hinzukommen irgendwelcher weiterer Besonderheiten, die im einzelnen bei den Capillarverhältnissen sehr mannigfaltig gedacht werden können, wird eine Capillarstrecke, die sich bei normaler Membrandurchlässigkeit im summarischen Gleichstand der Flüssigkeitsaustausche befand, dazu übergehen, einseitig ein Überwiegen des Ausstroms zum Gewebe zu zeigen. Eine sehr wirksame Ursache solcher Richtung aber entsteht, sobald die Durchlässigkeitssteigerung einen bestimmten Grad überschreitet. Immer, wenn die Capillarwand bis zu dem Grade verändert ist, daß sie ihre Dichtigkeit für die Blutplasmaeiweiße verliert, kommt ein entscheidender neuer Faktor hinzu, indem die Störung jetzt auf *die Capillarenergetik, auf das Gegenschaltungsgleichgewicht der mechanischen und onkotischen Energien übergreift.* Dem vollen Wirken der onkotischen Energie wird bei dem Eiweißundichtwerden der Capillarwand die Voraussetzung entzogen. Der onkotische Druck der Blutplasmaeiweiße erleidet an der eiweißundichten Kapillarwand ein ähnliches Schicksal, wie es an der gesunden Capillarwand für den osmotischen Druck als normaler Dauerzustand typisch ist: beim Auftreten von Eiweißdurchlässigkeit bleibt auch die onkotische Energie nur mehr zu Teilbeträgen im Sinne der Wasseranziehung wirkungsfähig. Die Folge ist dann, daß im Gegenschaltungsgleichgewicht der mechanischen und der onkotischen Kräfte die ersteren das Übergewicht erhalten und daß demnach für den summarischen Flüssigkeitsaustausch ein Überwiegen des Ausstroms zustande kommt. Wir haben diese von der Capillarwand bedingte Verminderung der Wirksamkeit des onkotischen Druckes kurz als „*membranogene Hypoonkie*" bezeichnet[1]. In ihr erst

[1] *Schade, Claussen, Häbler, Hoff, Mochizucki* und *Birner*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **49**, 334. 1926 und *Schade*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **32**, 425. 1927.

ist das Bindeglied zwischen der „veränderten Capillarwanddurchlässigkeit“ und dem nach der klinischen Beobachtung zugehörigen Ansteigen des Transsudationsstroms aus der Capillare gegeben.

Die Onkodynamik trägt ganz allgemein ein sehr markantes Kennzeichen an sich: bei allen ihren Änderungen wird stets der Ausstrom und der Einstrom zugleich, und zwar immer in entgegengesetzter Weise beeinflußt. Liegt die energetische Umstellung in transsudationsbegünstigendem Sinne, so sind immer Ausstromvermehrung und Rückstromverringerung vereint vorhanden; liegt sie in resorptionsbegünstigendem Sinne, so gehören zwangsläufig Ausstromverminderung und Rückstromvermehrung zusammen. Diese *Verkoppelung von stets entgegengesetzt gerichteten Aus- und Einstrombeeinflussungen* liegt im Wesen des onkodynen Systems selber begründet und ist bei jedweder Umstellung des Systems zu finden, mögen nun Änderungen der mechanischen, onkotischen oder osmotischen Energie die Ursache sein. Sofern die Onkodynamik der Capillaren die Prozesse im menschlichen Gewebe beherrscht, steht daher auch im Körper eine Wiederkehr dieser Art der Verkoppelung von entgegengesetzt gerichteten Aus- und Einstrombeeinflussungen zu erwarten. Es ist sehr interessant, das Material der klinischen Befunde hieraufhin zu durchmustern. Denn obwohl die Untersuchungen nicht von dem hier gekennzeichneten Standpunkte aus angestellt sind, ist doch bereits eine erhebliche Zahl einschlägiger Beobachtungen vorhanden. Nur wenige Autoren seien hier zum Beleg herangezogen. So hat *Wessely* für die Entzündung, bei der die Vermehrung des Transsudationsstromes allgemein feststeht, in den oben zitierten Untersuchungen[1] ergänzend auch die Verringerung des Resorptionsrückstromes am Beispiel injizierter Kochsalzlösungen gefunden. Für die nephritischen Capillarwandaustausche ist ein ähnliches zu belegen: die vermehrte Bereitschaft zur Transsudation ist in den soeben ausführlicher behandelten Untersuchungen von *Morawitz* und *Denecke*[2] enthalten[3]; *H. Eppinger*[4] hat in Weiterführung der alten Befunde von *Reichel*[5] dazu den Nachweis der Resorptionsverlangsamung gegenüber Kochsalzlösungen bei vielen seiner Nephritiker geliefert. Die Allgemeinverbreitung der Verkopplung solcher gegensätzlich gerichteten Doppelwirkungen aber hat am deutlichsten *F. Volhard* erkannt; er schreibt: „Bei einer Schädigung der Capillarendothelien, als deren Folge oder Ausdruck die Ödembereitschaft anzusehen ist, haben wir es mit einem abnorm gesteigerten Wasseraus-

---

[1] l. c. S. 634. [2] l. c. S. 636.

[3] Das extreme Beispiel dieser Richtung scheint uns in den Tierversuchen von *Schlayer* und *Schmidt* (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **104**, 44) gegeben.

[4] *H. Eppinger*, Die Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin 1917.

[5] *Reichel*, Zur Frage der Ödeme. Zentralbl. f. inn. Med. 1898, Nr. 41.

ritt aus den Gefäßen und einer abnorm herabgesetzten Wasseraufahme, Wasserresorption aus den Maschen und Spalten des Gewebes u tun[1]." Nach *Volhard* ist es berechtigt, auch die normale Funktion ler Capillaren als eine Vereinigung zweier vitaler Leistungen ähnlicher Gegensätzlichkeit („Hemmung der Filtration" und „Betätigung der Resorption") aufzufassen[2]. Schon diese kurze Zusammenstellung der Befunde läßt erkennen, wie tief die Verkoppelung von gegensätzlichen Aus- und Einstrombeeinflussungen, d. h. im energetischen Sinne eben lie Onkodynamik selber, dem Geschehen an den menschlichen Capilaren im lebenden Gewebe eingefügt ist.

Zusammenfassung der Ergebnisse von Teil II.

Die Onkodynamik der menschlichen Capillaren.

1. Die im Teil I aufgestellte allgemeine Onkodynamik capillarer Röhren ist an 4 bestimmte Voraussetzungen gebunden. Diese sind sämtich an den menschlichen Capillaren erfüllt. Insbesondere ist der mechaische Strömungsdruck und der onkotische Druck der Blutplasmaeiweiße m menschlichen Körper so zueinander abgestimmt, daß immer gerade uf den Capillarstrecken jener Punkt liegt, wo diese beiden Druckarten m Betrage sich gleichwerden.

2. Die Spezialform, in der die Onkodynamik bei den menschlichen Capillaren zur Verwertung gelangt, ist — abgesehen von allem Vitalen — lurch die folgenden Besonderheiten ausgezeichnet:

a) Der onkotische Druck des Blutes ist im menschlichen Körper bei ganz bestimmter Höhe (im Mittel 2,5 cm Hg) festgelegt. Eine der „Freiheiten" der allgemeinen Onkodynamik kommt dadurch in Wegfall. Dies bringt den großen Gewinn, daß die dem System an sich zugehörige Doppelveränderlichkeit aufhört und daß die Basis für die Wirkungen les mechanischen Druckes an den menschlichen Capillaren überall und mmer gleichmäßig fixiert ist.

b) Das Vollblut ist in der Eignung für die capillaren Wandaustauschprozesse dem Serum erheblich überlegen, indem die Blutkörperchen durch Schwellung und Entschwellung die Onkodynamik fördern. Insbesondere wird durch diese Mitbeteiligung der Blutkörperchen das Flüssigkeitsrückströmen zur Capillare in jeweiliger Anpassung an die Säuerungsverhältnisse des Gewebes gesteigert.

c) Die menschlichen Capillarwände funktionieren ihrem Austausch nach wie dialytische Membranen. Dieser dialytische Charakter der Capillarwände hat eine doppelte Folge:

---

[1] *Volhard* und *Fahr*, Die Brightsche Nierenkrankheit. S. 121.

[2] *F. Volhard* in Mohr-Staehelin III, S. 1250. 1918.

α) Er bewahrt die Onkodynamik der Capillaren vor dem — oftmals im Gewebe stark vorhandenen — Übermaß der osmotischen Drucke, indem er bewirkt, daß die osmotische Energie nur zu äußerst herabgesetzten Beträgen im Sinne von Wasseranziehung aktuell wird;

β) Er sichert umgekehrt für die an sich sehr niedrigen Beträge des onkotischen Druckes ein Zurgeltungkommen in der Onkodynamik der Capillaren, indem er in fast spezifischer Auswahl gerade allein dem onkotischen Druck ein Wirken in vollem Betrage ermöglicht.

3. Der dialytische Grundcharakter der Austauschprozesse an den Capillaren ist an den Vorgängen, die sich bei der Injektion verschieden konzentrierter Kochsalzlösungen im lebenden Gewebe abspielen, trotz der Überlagerung durch mannigfache vitale Prozesse noch gut zu erkennen, wie an der weitgehenden Übereinstimmung des Kurvenbildes nach den Wesselyschen Messungen mit dem Kurvenbild des einfachen Dialyseausgleichs der Kochsalzlösungen gegen Serum gezeigt wird.

4. Die Onkodynamik der Capillaren liefert in den im Teil I beigebrachten Experimenten den Beweis, daß durch die Energetik allein — bei völlig unveränderter Membran — stärkste Umstellungen der Austauschströmungen gesetzmäßig herbeigeführt werden.

Die Umstellung in die Richtung der Transsudation geschieht vor allem, wenn in den Capillaren der mechanische Druck steigt oder der onkotische Druck sinkt, oder wenn extracapillar im Gewebe der osmotische Druck stark anwächst.

Die Umstellung in die Richtung der Resorption hat Änderungen gerade entgegengesetzten Sinnes zur Ursache.

Zur Aufstellung von Bilanzen der den Flüssigkeitsaustausch an den Capillarwänden regelnden Energien ist stets noch die Mitberücksichtigung der Eigenkräfte des den Capillarwänden außen angelagerten Gewebes erforderlich.

Die Verwertung der Onkodynamik für die Ödemfragen ist an anderem Orte geschehen.

5. Die Verwertbarkeit der Onkodynamik wurde an den klinischen Befunden der Gefäßfunktionsprüfungen von *Morawitz* und *Denecke* erprobt. Auch für diese sehr wechselreichen Befunde hat die Onkodynamik das Verständnis gefördert.

6. Die „gesteigerte Capillarwanddurchlässigkeit“ kann an sich noch nicht eine ausreichende Ursache zum Auftreten einer überwiegend werdenden Transsudation bedeuten. Von einer bestimmten Grenze an, vom Moment des Undichtwerdens für Eiweiße, aber gewinnt die „gesteigerte Capillarwanddurchlässigkeit“ Einfluß auf die Energetik, indem nun der onkotische Blutdruck nicht mehr mit seinem Vollbetrag an der Membran zu wirken vermag und so der Zustand einer „membranogenen Hypoonkie“ entsteht, als dessen Folge dann — wie immer

oei der Bluthypoonkie — die spezielle Begünstigung für den Transsuda-
ionsstrom auftritt.

7. Das Zurgeltungkommen der Onkodynamik hat als allgemeines
Kennzeichen, daß die auftretenden Änderungen für den Wandausstrom
und den Wandeinstrom entgegengesetzt gerichtet sind: stets ist die
Vermehrung des Wandausstroms mit einer Verminderung des Wand-
einstroms verbunden und ebenso umgekehrt. Hierdurch ist das Wirken
der Onkodynamik scharf von dem Wirken der ,,veränderten Capillar-
wanddurchlässigkeit" unterschieden. Aus klinischen Befunden wird die
Häufigkeit des Vorkommens von gegensätzlich gerichteten Aus- und
Einstromänderungen belegt.

8. Die Gesetze der Onkodynamik haben für die menschlichen Ca-
pillaren in einer ähnlichen Art Gültigkeit, wie die Gesetze der Optik
für das Auge.

9. Das Vitale bei den Austauschvorgängen zwischen Capillaren und
Gewebe wird von diesen Gesetzen nicht berührt.

*Die Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft hat diese Arbeit
durch ihre tatkräftige Unterstützung sehr gefördert; ihr gebührt unser
ergebenster Dank.*

(Aus der Med. Klinik des Hospitals z. hl. Geist, Frankfurt a. M. — Direktor: Prof. Dr. *G. Katsch*] und aus dem Kurhaus Bad Mergentheim [Leitender Arzt: Dr. med. *H. Haug*].)

Diabetes bei und nach Gallenblasenerkrankungen.

(Nach Beobachtungen an 703 Diabetikern.)

Von

Dr. med. **W. Wöhrmann.**

(*Eingegangen am 4. Mai 1928.*)

Seit mehreren Jahren wissen wir durch *Katsch*[1], daß Pankreasaffektionen keine Seltenheit sind. Wir sehen sie selbständig auftreten oder häufiger als Beteiligung des Pankreas an cholecystitischen oder pericholecystitischen Prozessen, manchmal auch im Verlauf eines ins Pankreas penetrierenden Ulcus. Der bei der akuten Gallenblasenkolik so häufig nach *links ausstrahlende Schmerz*, schon von *Naunyn* so klassisch beschrieben, der von *Head* als ein Überspringen des Kolikschmerzes auf das entsprechende Segment der gegenüberliegenden Seite aufgefaßt wurde, bedeutet uns nunmehr in der Mehrzahl der Fälle eine Beteiligung des Pankreas bei der Cholecystitis. Schwierig war es früher, diese Pankreasbeteiligung zu diagnostizieren. *Katsch* hat uns gezeigt, wie auch bei leichter Pankreasbeteiligung sehr häufig die Diastase im Blut bzw. im Urin ansteigt, und wir sehen darin heute ein ziemlich sicheres Symptom eines Prozesses an der Bauchspeicheldrüse (zu dem als weiteres weniger häufiges der von *Katsch* in die Pankreasdiagnostik eingeführte „Ätherschmerz“ kommt). Diese „*Fermententgleisung*“ entspricht etwa dem bei Prozessen an der Leber anzutreffenden erhöhten Bilirubinspiegel im Blut bzw. einer Bilirubinurie. Damit ist natürlich nicht gesagt, daß bei normalen Diastasewerten im Blut oder Urin (wir sehen fast immer nur letztere nach) ein krankhafter Prozeß ausgeschlossen ist; und ebenso wie bei schmerzloser Erkrankung der Leber der Bilirubinspiegel erhöht sein kann, gibt es auch Vorgänge am Pankreas mit erhöhten Diastasewerten, ohne daß ein subjektiver Beschwerdekomplex vorliegt. Gerade bei chronischen Veränderungen im Pankreas wird man in den meisten Fällen keine Fermententgleisung finden. Daß diese Pankreasbeteiligung, meistens leichterer Art, bei Cholecystitiden sehr häufig ist, kann wohl nicht mehr bestritten werden.

Es lag nahe, daran zu denken, ob nicht neben dem nach außen sezernierenden Teil des Pankreas auch eine Beteiligung des interstitiellen Teiles der Drüse vorkommt. Tatsächlich finden wir in einer Reihe unserer Fälle, die in Mergentheim mit einer Kolik beobachtet wurden, eine Glykosurie. Hier ist allerdings die Frage, ob eine Glykosurie ein häufiges Ereignis bei der Kolik ist. Sie ist sicher nicht so häufig wie die erhöhte Diastase im Harn. Die Frage muß heute offen gelassen werden, wurde doch nur bei einer verhältnismäßig kleinen Zahl von Koliken der Urin auf Zucker nachgesehen. So finde ich nur bei 12 Koliken eine Glykosurie erwähnt, eine Zahl, die sicherlich erhöht werden könnte bei in jedem Fall durchgeführter Reduktionsprobe. Mit am schönsten stellt sich ein akuter Diabetes, wenn ich das Wort einmal prägen darf, in folgendem Falle dar:

Frau H., 37 Jahre alt. Aus der Vorgeschichte ist zu erwähnen, daß schon vor 7 Jahren Koliken bestanden, die manchmal rezidivierten. 1927 kommt Pat. mit einer akuten fieberhaften Cholecystitis mit Pankreasbeteiligung zur Behandlung. Gürtelförmige Schmerzen bis in beide Schultern. Der Leberrand steht handbreit unter dem Rippenbogen, der ganze Bauch ist heftig druckempfindlich. Die Diastasewerte gehen herauf bis 512. Im Urin findet sich eine deutliche Zuckerreaktion (2,4%), eine sehr starke positive Acetonprobe und einmal Acetessigsäure. Urobilin, Urobilinogen und Bilirubin ebenfalls positiv. Unter üblicher diätetischer Behandlung, Wärmeapplikation und subcutanen Insulingaben Abklingen der Cholecystitis und Verschwinden der Glykosurie. In dem Falle haben die schweren Erscheinungen ungefähr 6 Tage gedauert. Pat. schied später aus der Behandlung, ohne daß irgendein pathologischer Befund zu erheben gewesen wäre.

Dieser Fall ist nicht der einzige, zeigt aber wohl am deutlichsten, wie analog der Fermententgleisung, nachgewiesen durch die Wohlgemuthsche Probe[2], auch die Glykosurie uns eine Pankreasbeteiligung bei cholecystitischen Prozessen zeigen kann.

Es liegt verhältnismäßig nahe, anzunehmen, daß diesen akuten Schädigungen des Pankreas, die sich durch Glykosurie kennzeichnen, auch chronische entsprechen, die wir dann Diabetes nennen. So findet der geübte Untersucher sehr häufig bei Diabetes eine Resistenz im Oberbauch, die in manchen Fällen druckempfindlich ist und die man topographisch auf das Pankreas beziehen kann, gewissermaßen als Rest eines alten entzündlichen Prozesses. Es sind auch in der Literatur Fälle erwähnt, wo als Folge einer primären Cholecystitis auf dem Umweg über eine Pankreatitis ein echter Pankreasdiabetes entsteht. Mein Lehrer *Katsch* hat zuerst in einem Vortrag im Frankfurter Ärzteverein darauf hingewiesen, daß dieser Ätiologie gar nicht die behauptete Ausnahmestellung zukommt, sondern daß sie sogar relativ häufig ist. *Katsch* hat damals schon an einer Reihe von Fällen rein kasuistisch besprochen, wie sehr viele Diabetiker, entweder gleichzeitig oder in der Vorgeschichte zurückliegend, Affektionen der Gallenblase zeigen, die allerdings sich in den meisten Fällen als larvierte Cholecystitis bzw. Cholecystopathie

zeigen[3]. Wie dieses Übergreifen eines pathologischen Prozesses von den Gallenwegen auf das Pankreas statthat, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen. Zwar habe ich im vorigen Jahre bei einer Reihe von Fällen ganz grob anatomisch die topographischen Verhältnisse vom Pankreaticus und vom Choledochus nachgesehen und wie auch schon andere gefunden, daß beide Gänge in der Mehrzahl der Fälle ein gemeinsames Endstück, zum mindesten eine gemeinsame Mündung haben, und es ist nicht immer ein Ventil suffizient, das in Form eines kleinen Züngleins rein mechanisch bei stärkerem Gallenfluß den Pankreaticus bzw. in umgekehrtem Falle den Choledochus schließt. So könnte man sich schon ein Überwandern irgendwelcher Keime von einem ins andere Drüsengebiet denken. Daß es nicht immer so einfach ist, zeigt ein bei dieser Gelegenheit beobachteter Fall, bei dem beide Drüsen, Leber und Pankreas, in ihren Ausführungsgängen vollkommen getrennt waren und sowohl die Gallenwege (Steine) als auch das Pankreas deutlich pathologische Veränderungen zeigten. Wahrscheinlich ist da noch an eine hämatogene oder lymphogene Verbreitung zu denken. Schließlich ist die Frage aber doch sekundär und bedeutet für meine Fragestellung nichts Wesentliches.

Selbstverständlich behalten all die anderen Theorien der Diabetesentstehung ihr Recht und wir wollen *nicht behaupten, daß die Cholecystitis der einzige Faktor in der Ätiologie sei;* immer noch spielen arteriosklerotische Veränderungen, Gleichgewichtsstörungen im endokrinen System eine große Rolle. Aber es liegt doch auf der Hand, daß ein konstitutionell schwaches Pankreas durch eine Cholecystitis mit nachfolgender Pankreatitis weiter so beeinflußt werden kann, daß die Toleranz gegen Kohlehydrate den Anforderungen des Lebens nicht mehr genügt. Wie bei anderen Krankheiten, so wird es auch beim Diabetes sein, daß eine *Mehrzahl von Ursachen* im bunten Wechselspiel die Krankheit schaffen, wie das sehr hübsch Fall 295 unserer Statistik zeigt. Es handelt sich um einen operierten Basedow, der schon früher nach einer Gelbsucht und gelegentlich auch nach Antithyreoidin Glykosurie hatte und jetzt wegen eines Diabetes in Behandlung kam.

Aber als neues Moment werden jedoch *Fälle* da sein, *deren Diabetes ohne eine alte Cholecystitis nicht wäre.* Ich greife zunächst einmal eine Reihe von Krankengeschichten heraus, an denen ich zeigen möchte, wie sich dem in keiner Weise voreingenommenen Beobachter das langsame Entstehen eines Diabetes nach einer Cholecystitis darstellt. Die Fälle stammen aus den Jahren 1921—1927 und bei ihrer Beobachtung und Registrierung wurde an die Cholecystitis als Ätiologie des Diabetes *nicht* gedacht.

Fall 75. 55 Jahre alt, Bruder leidet an Diabetes, 2 Schwestern sind cholecystektomiert. Im Juni 1927 Cholecystektomie, kurze Zeit darauf Diabetes. Blutzuckerspiegel 0,295 mg-%. Die Leber steht 4 Querfinger unter dem Rippenbogen.

Fall 111. Ein Mann von 42 Jahren, der anamnestisch angibt, daß er bei ufregung Kneifen und Schmerzen im rechten Oberbauch und gleichzeitig eine ichte Glykosurie hat. Leber ist $1^{1}/_{2}$ Querfinger unter dem Rippenbogen. Dianose: Cholecystitis.

Fall 112. 57 Jahre alt, Leber 2 Querfinger, Gallenblase zu fühlen, Zucker egativ.

8 Jahre, Leber 3 Querfinger, Gallenblase o. B.
9 „ Wohlbefinden, Leber wie Vorjahr.
0 „ Status idem.
1 „ es tritt Diabetes auf.

Fall 150. 46 Jahre alt. Seit 5 Jahren Koliken, seit $^{1}/_{2}$ Jahr leichter Diabetes. lutzucker 0,167 mg-%, Diastase erhöht. Gallenblase druckempfindlich, intenver Linksschmerz. Phrenicus links mehr als rechts empfindlich.

Fall 158. 44 Jahre, Cholecystitis mit Pankreasbeteiligung, Koliken während er Kur.

5 Jahre, geringere Beschwerden, Leberrand deutlich zu tasten.
6 „ Leber 1—2 Querfinger, Diastasewerte bis 256.
8 „ Es findet sich eine deutliche Resistenz unter dem rechten Rippenbogen, der Pat. hat wieder Beschwerden, er kommt dieses Jahr mit einem Diabetes.

Fall 177. 52 Jahre, 1905—1915 Koliken, wurde 1915 cystektomiert; 1925 eue Koliken. 1926 kommt er mit einer Glykosurie in Behandlung.

Ganz bemerkenswert ist auch

Fall 193. Ein Pat. von 31 Jahren, der an einem leichten bis mittelschweren iabetes anschließend an eine Cholecystektomie leidet. Bei der Operation wurde ine akute Pankreatitis mit Fettnekrose festgestellt. Auch nach der Operation och Koliken.

Fall 148. 46 Jahre alt; Pat. leidet seit einigen Jahren nach einer fieberhaften holecystitis an Diabetes. Auch heute findet man noch eine Resistenz in der egend der Gallenblase.

Fall 394. Pat. von 44 Jahren, dem vor 7 Jahren die Gallenblase entfernt urde, der nachher noch einmal Koliken hatte und zeitweise über Druck in der ebergegend klagte. Vor 8 Wochen hatte der Pat. wieder Beschwerden, die vor Wochen zu Erbrechen und Durchfall führten. Der Druck im rechten Oberbauch leibt, es tritt Müdigkeit und Durst auf. Der Pat. leidet jetzt an einem Diabetes.

Gerade als Schulbeispiel möchte ich den Fall Huw bezeichnen, der eigt, wie auch ganz akut beim Jugendlichen auf diesem Wege der iabetes wird. Der Fall wurde auch schon von *Katsch*[3] erwähnt.

Der Patient kommt im Sommer 1926 als 26jähriger zur Kur wegen eines iabetes. Anamnestisch gibt er an, daß er einige Wochen vor Auftreten des iabetes an sehr starken Schmerzen im Oberbauch erkrankt war, die der Behreibung nach wohl zu einer Cholecystitis paßten. Eine Pankreasbeteiligung eß sich rein retrospektiv nicht herausbekommen. Hier wurde der Pat. ohne nsulin nicht zuckerfrei. Er bekam bei etwa 100 g Kohlehydraten täglich 40 Eineiten. Die Diastasewerte schwankten zwischen 64 und 16. Am 9. Tage der Kur ekommt Pat. in seinem „Brunnenkoller" wieder Oberbauchbeschwerden, die als holecystitis mit Pankreasbeteiligung aufgefaßt wurden. Bei gleichbleibender

Kohlehydratzufuhr und Insulingaben stärkere Glykosurie und Ansteigen der Diastasewerte im Urin bis 256. Nach einigen Tagen Besserung. Danach wurde der Pat. unter langsam fallenden Insulingaben zuckerfrei. Die Diastasewerte wurden normal. Pat. bleibt dann noch längere Zeit zu Hause bei mäßiger Diät zuckerfrei. 1927 kommt der Pat. mit einem schweren Diabetes wieder zur Kur.

Sehr hübsch gibt auch ein Pat. an, durch Magenschmerzen auf seinen Diabetes aufmerksam gemacht worden zu sein.

Mehr anhangsweise möchte ich einige Diabetiker anführen, bei denen ohne erkennbare Beteiligung der Gallenblase nur eine Erkrankung des Pankreas vorliegt. Es sind 9 Fälle, die mir zur Verfügung stehen, von denen 2 eine Pankreasachylie mit Durchfällen zeigen, ein weiterer ist ein Diabetes nach Pankreasnekrose. Bei einem anderen ist das Pankreas deutlich geschwollen zu tasten. Die übrigen zeigen leichtere subjektive Symptome und auch nur einen leichten Befund. — Unter den vielen Fällen ist einer, der angibt, vor 20 Jahren Diabetes gehabt zu haben, 5 Jahre lang. Heute hat er eine Cholecystitis. Den Fall erwähne ich nur, ohne Folgerungen daran zu knüpfen.

An diesen Fällen hoffe ich gezeigt zu haben, wie man sich zeitlich etwa ein Entstehen des Diabetes auf Grund einer Cholecystitis denken kann. Natürlich sind nicht alle Fälle so deutlich in den zeitlichen Aufeinanderfolgen der beiden Krankheiten. Haben wir doch die Mehrzahl der Fälle nur in einem Jahre beobachten können! Nachdem Herr Prof. *Katsch* schon klinisch den Weg gezeigt hat, habe ich auf seine Veranlassung an größerem Material, als es ihm naturgemäß zur Verfügung stehen konnte, die Verhältnisse nachgeprüft. Alle oben erwähnten Fälle stammen aus der Mergentheimer Klientel, die ich zum Teil aus den Krankengeschichten kenne, zum anderen Teil auch selbst erlebt habe. Herr Dr. *Haug* hat mir liebenswürdigerweise das Material zur Veröffentlichung überlassen.

Es handelt sich um 677 Fälle aus den Jahren 1921—1927, die in folgendem statistisch kurz ausgewertet werden sollen. Es sind darunter 240 Fälle, die ohne jegliche Angaben über durchgemachte Bauchbeschwerden oder irgendwelchen Befund im Oberbauch kamen. 437 haben einen Befund, d. h. eine Leberschwellung oder eine Anamnese, die auf einen alten oder neuen Prozeß im Wetterwinkel unter dem rechten Rippenbogen deutet. Mag das nun eine Cirrhose, Stauung oder Cholecystitis sein. Hier kommt nur letzteres in Frage, und zwar hatten *160 von den 437 Diabetikern eine alte oder gleichzeitige Cholecystitis.* Das sind *24% aller Diabetiker.* Unter den 240 Diabetikern ohne Anhalt für Cholecystitis waren 41 erblich belastete Patienten, d. h. 16%. Unter den 437 mit Oberbauchbefund waren es 34, d. h. 7,5%. Diese Zahl ist bei denen mit typischer Cholecystitis noch geringer. Es sind unter 160 Fällen nur 10, d. h. 6,1%, familiär belastete Diabetiker.

Was die Zusammensetzung nach dem Alter betrifft, so finden sich keine wesentlichen Unterschiede. Es zeigt sich nur, daß rein zahlen-

näßig die jugendlichen Diabetiker bei den cholecystitisch belasteten Fällen etwas seltener sind. Im Durchschnitt tritt bei diesen der Diabetes twa 5—10 Jahre später auf.

Es liegt natürlich nahe, zu vermuten, daß, wie die Cholecystitis bei Frauen häufiger ist, auch der Diabetes als Folgekrankheit mehr beim veiblichen Geschlecht vorkommt. Das ist nun nicht der Fall, muß aber nicht unsere Annahme vom Diabetes als „zweite" Krankheit widerlegen, sondern zeigt nur, daß noch andere Faktoren maßgebend sind.

Vielleicht mit am wichtigsten möchte ich das Negative bewerten, laß unter allen 637 Zuckerkranken nur 4 sind, die in ihrer Anamnese in Ulcus ventriculi bzw. duodeni haben. Auch in unserer Reihe von Diabetikern aus dem Hospital z. hl. Geist ist ein Fall, der anamnestisch vor Jahren anscheinend ein Ulcus gehabt hat, wobei es ganz interessant st, daß die Schmerzen ganz gut zu einem Ulcus, das ins Pankreas peneriert, passen können.

Zur kritischen Würdigung der Statistik wäre zu sagen, daß sie rein ückschauend aufgestellt wurde und daß die Anamnesen *nicht* mit Rücksicht auf die hier vertretene Annahme aufgenommen sind, so daß natürlich bei den Fällen, die ohne Angaben hierher kamen, noch eine Reihe sind, die eine Cholecystitis gehabt haben. Wird ja kaum ein Patient, der vor 30 Jahren Beschwerden von der Gallenblase hatte, davon heute spontan dem Arzt erzählen! So ist ein Fall aus der Klinik ganz bemerkenswert, bei dem die Anamnese keinen Anhaltspunkt für Cholecystitis bot. Der Patient kam zur Autopsie bei der in der Gallenblase Konkremente gefunden wurden.

Was nun den Begriff der Cholecystitis angeht, so habe ich hier *nur solche Fälle verwandt*, bei denen es sich um eine *typische Cholecystitis* handelt *oder* eine *Cystektomie* vorliegt, während ich alle Fälle, in denen s sich um das handelt, was wir in der Bergmannschen Schule als „larvierte" Cholecystitis[4] kennen, außer acht gelassen haben. Daß diese Vorsicht nicht ganz begründet ist, zeigen einige Diabetiker aus der Katschschen Klinik, die Beschwerden einer larvierten Cholecystitis hatten oder ganz ohne Beschwerden kamen und bei denen man auf Grund der klinischen Untersuchung (Ausheberung, Duodenalsonde, Röntgenuntersuchung) die Diagnose Cholecystitis stellen mußte. Zähle ich noch die 24 Fälle hinzu, bei denen man eine larvierte Cholecystitis findet, dann erhalte ich noch einen wesentlich höheren Hundertsatz. Man wird immer noch einwenden, daß eine Anzahl der Patienten mit gleichzeitiger Cholecystitis eben dieser Krankheit wegen Mergentheim aufgesucht haben. Da finde ich im ganzen 34 Fälle, wo diese Annahme berechtigt st oder auch nur wahrscheinlich ist. Zieht man diese 34 Fälle ab, so bleiben immerhin noch 126, d. h. insgesamt noch 18% aller Diabetiker, sicherlich eine Zahl, die über die Morbiditätsziffer bezüglich der Gallen-

blasenaffektionen hinausgeht. Der obenerwähnte Mangel bezüglich der ungenauen Anamnese hat insofern seine Vorzüge, als *alle diese Zahlen sicher nicht zu hoch, sondern eher zu niedrig gegriffen sind.*

An Hand dieser Veröffentlichungen gewinnt die Katschsche Statistik doch einen ganz anderen Wert. Zeigt sie doch, daß es sich bei den aus dem hl. Geist-Hospital stammenden Fällen nicht um ein Zufallsergebnis handelt, sondern, daß die dem Krankenmaterial eines Jahres entstammenden Zahlen von *14 Diabetikern mit Cholecystitis und 22 ohne Cholecystitis* den tatsächlichen Verhältnissen ziemlich entsprechen.

Es wird in diesem Zusammenhang manche andere Frage erneut einer Prüfung unterzogen werden müssen. Wie steht es mit der Magensekretion beim Diabetes? Sie ist in der Klinik bei 10 Diabetikern nachgesehen, bei 6 findet sich eine Achylie, in einem Falle eine Subacidität. Von Interesse wird es sein, bei Cholecystitiden, vor allen bei denen mit Pankreasbeteiligung, auch auf eine Störung des innersekretorischen Teiles zu achten. Überhaupt sollte man bei reichem Material an Zuckerkranken durch liebevolle *Erhebung der Vorgeschichte nach alten Cholecystitiden zu fahnden.* Aufgabe des Pathologen wäre es, festzustellen, *wieviel Diabetiker bei der Sektion eine alte Cholecystitis* zeigen.

Literatur.

[1] *Katsch*, Zur Klinik der Pankreaserkrankungen. Referat auf der 4. Tagung für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Berlin: Verlag Karger 1924, S. 89 und Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 7. — [2] *Wohlgemuth*, Biochem. Zeitschr. **9**. 1908. — [3] Vgl. auch *Katsch*, Diabetes als zweite Krankheit. Arch. f. Verdauungskrankh. **43**, 224. Festschrift für Ismar Boas 1928. — [4] Siehe *H. H. Berg*, Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 16.

Aus der Inneren Abteilung des Augusta-Hospitals in Berlin. — Chefarzt: Prof. Dr. *C. R. Schlayer.*)

Histohämorenale Verteilungsstudien.

VI. Mitteilung.

Tierexperimentelle Studien am Hunde*.

(Phenolsulfophthalein II.)

Von

Dr. J. Olivet und Dr. J. Prüfer,

Assistenten der Abteilung.

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 14. April 1928.*)

Es galt die bisherigen Ergebnisse über Verteilung des Farbstoffs henolsulfophthalein im Organismus zu ergänzen.

Bernheim hatte festgestellt, daß nach etwa einer $^1/_2$ Stunde der Farbtoff aus dem Blut verschwindet, während in der gleichen Zeit erst ein elativ kleiner Teil im Urin ausgeschieden ist. Durch Versuche am Iunde ließ sich diese Tatsache erhärten, der verschwundene Farbstoff ußte demnach im Gewebe aufgenommen sein.

Unsere Aufgabe war, den Depots im Gewebe im einzelnen nachzuehen. *Bernheim* hatte an Hunden den Prozentgehalt der Nieren an arbstoffspeicherung untersucht und fand als Höchstwert nach 5 Miuten 11,4%, der nach 90 Minuten auf 1,8% fiel.

Zur Technik: Wir hielten uns an die von *Bernheim* und *Hitotsumatsu* anegebene Methode. Einzelheiten müssen dort nachgelesen werden. Es zeigte sich, aß es zweckdienlich ist, die Blutextraktionen an dem Filterrückstand zu wiederolen, da oft bei stärkerem Farbstoffgehalt des Blutes die 2. und 3. Extraktion och größere Mengen Farbstoff enthielten; vielfach genügte es auch, das Methyllkohol-Blutgemisch $^1/_2$—1 Stunde stehenzulassen. Um die Eigenfarbe der Organxtrakte auszuschalten, die besonders bei Leber und Lunge bisweilen Schwierigeiten bereiteten, arbeiteten wir, da wo es nötig war, mit Gelbfilter. Es gab eweils brauchbare Vergleichswerte. Zur Entfärbung der Galle wurde der mit

* Diese Versuche wurden mit der aus der Ella-Sachs-Plotz-Stiftung geährten Unterstützung ausgeführt. Sie wurden im Physiologischen Institut der ierärztlichen Hochschule vorgenommen. Herrn Prof. Dr. *Cremer* haben wir ür die freundliche Erlaubnis und sein lebhaftes Interesse ebenso zu danken wie Ierrn Prof. *Seuffert* für seine technische Mithilfe.

der mehrfachen Menge Methylalkohol versetzten Galle 20% Bleiessig 1:10 hinzugesetzt, so daß auch hier die Ablesung möglich wurde. Wir bedienten uns wiederum des Duboscq-Colorimeters.

Den Hunden wurden je nach Gewicht 12—18 g Äthylurethan in wässeriger Lösung mittels Magensonde eingegeben, 10 Minuten später Versuchsbeginn und Tötung je nach 5, 15, 30, 60, 90 Minuten und 2 Stunden mittels Blausäure intrapulmonal. Zunächst wurden Methylalkoholextrakte von allen Organen, die vorher fein zerschnitten waren, hergestellt; doch stellte sich bald heraus, daß größere Mengen Farbstoff außer in der Niere nur in der Leber bzw. Galle, Haut- und Fettgewebe und Lunge zu finden waren, auf deren Untersuchung wir dann vorwiegend unser Augenmerk richteten. Muskulatur, Milz und innersekretorische Drüsen enthielten stets nur geringe Mengen oder gar keinen Farbstoff. Für Injektion und Blutentnahme wurden jeweils die Vena jugularis freigelegt.

1. Versuch. Hündin 15 kg. Blutmenge 1,28 l*. Injektion von 60 mg Phenolsulfophthalein i. v., Tötung nach 5 Minuten.

Ergebnis:

Blut nach 5 Minuten	8,304	Fett (100 g)	0,057
Beide Nieren	3,85	Milz	0,3
Leber	9,926	Muskel	deutliche Spur
Lunge	0,7425	Galle	negativ
Urin nach 5 Minuten	3,456		

Gesamtergebnis: 26,936 mg = 44,9%.

Nach 5 Minuten ist der weitaus größte Teil des Farbstoffs aus dem Blut verschwunden, es enthält nur noch 13,3%. Über die Abflußwege gewinnen wir Aufschluß. Zwei Depots treten hervor, die Leber mit 16,5% Speicherung und in geringerem Grade die Nieren mit 6,4%, einschließlich der Ausscheidung im Urin insgesamt 12%. Demnach ist also der Verbleib von fast 45% nachgewiesen, der übrige Farbstoff verteilt sich auf alle Gewebe in kleineren Mengen.

2. Versuch. Hündin 12 kg. Tötung 15 Minuten nach Injektion von 54 mg Ph. Blutmenge 1,04 l.

Blut nach 5 Minuten 12,48; nach 10 Minuten 10,81; nach 15 Minuten 4,576.

Urin nach 5 Minuten 4,72; nach 15 Minuten 6,08; additiv 10,80.

Leber	10,1	Lunge	0,55
Galle	7,174	Darminhalt	0,492
Nieren	2,563	Haut (Gesamt)**	0,691
Muskel	negativ	Fett (100 g)	0,053
Milz	0,045		

Gesamtergebnis: 37,1 mg = 68,8%.

Schnelles Absinken des Blutspiegels auf die Hälfte des ersten Wertes, steigende Ausscheidung im Urin, damit einhergehende Verminderung des Nierendepots und vor allem der Körpergewebe, als deren Hauptrepräsentant die Muskulatur zu gelten hat. Hervortreten der Leber als Depot, wie auch, als Zwischenausscheidungsorgan, der Gallenwege.

* Gesamtblutmenge = 8,65% des Körpergewichts nach *Seyderhelm*.

** Haut = 16% des Körpergewichts nach *Ranke* und *Custor* cit. nach *Wahlgren*. 100 g Haut wurden jedesmal untersucht.

3. Versuch. Hündin 14 kg, Blutmenge 1,21 l. Injektion von 60 mg Ph. Tötung nach 30 Minuten. Schlecht genährt, Hungerzustand. Kein Narkoticum.

Blut nach 5 Minuten 38,752; nach 15 Minuten 5,324; nach 30 Minuten Spuren; post mortem 3,875.

Urin nach 5 Minuten 0,252; nach 15 Minuten 22,5 (zusammen 22,75); nach 30 Minuten 4,875 (ingesamt 27,627).

Galle	3,075	Leber	3,837
Nieren	5,278	Haut	2,663
Lunge	0,954	Milz	0,06
Darminhalt (50 ccm)	0,075		

Gesamtergebnis: 47,394 mg = 78,9%.

Weiteres Absinken des Blutspiegels, der bemerkenswerterweise in dem nach dem Tode entnommenen Blut wieder einen leichten Anstieg zeigt, danach kann während des Todeskampfes eine gewisse Verschiebung der Farbstoffverteilung stattfinden. Erstmaliges Hervortreten der Haut als Speicherungsorgan. — Der Versuch zeigt gewisse Abweichungen von den an sich zu erwartenden Verteilungswerten. Die Leber enthält relativ wenig Ph., ebenso dem entsprechend die Galle. Dagegen ist der Nierenwert hoch. Urinausscheidung gegen die Normalwerte beschleunigt. Es liegt nahe, die etwas abgeänderte Verteilung mit dem mangelhaften Ernährungszustand des Tieres in Zusammenhang zu bringen (Glykogenarmut der Leber, Unfähigkeit ihren Funktionen ausreichend nachzukommen? Vikariierendes Eintreten der Niere durch vermehrte Ausscheidung und bis zu einem gewissen Grade auch durch vermehrte Speicherung?)

4. Versuch. Hündin 14 kg, Blutmenge 1,21 l. Tötung 1 Stunde nach Injektion von 60 mg Ph., 18 g Äthylurethan, anfangs mitteltiefer Schlaf, später munterer.

Blut nach 5 Minuten 8,812; nach 15 Minuten 6,24; nach 30 und 60 Minuten ganz geringe Spuren.

Urin nach 5 Minuten negativ; nach 15 Minuten 4,32; nach 30 Minuten 4,32; nach 45 Minuten 5,23; nach 60 Minuten 7,848; additiv 21,72.

Leber	4,935	Lunge	0,924
Galle	19,2	Haut	5,71
Beide Nieren	1,272	Mageninhalt	0,7
Dünndarminhalt	deutliche Spuren	Muskel, Pankreas, Milz und Faeces	negativ

Gesamtergebnis: 49 mg = 81,7%.

Nach 60 Minuten ist bereits der größte Teil des Ph. aus den Geweben eliminiert, auch die Depots, Leber und Niere, zeigen schon eine sehr deutliche Abnahme der Werte bei gleichzeitigem weiteren Anstieg von Urin und Gallewerten. Die Ausscheidung mit resp. in die Galle ist dem Urinwerten nahezu gleich! Bemerkenswert konstant ist der Wert der Lunge, die Haut als Spätspeicherungsdepot zeigt jetzt ihren Höchstwert.

5. Versuch. Hündin 15 kg, Blutmenge 1,31 l. Ohne jede Narkose Tötung 90 Minuten post injectionem.

Blut nach 5 Minuten 10,14; nach 15 Minuten 7,8; nach 30 Minuten Spuren; nach 60 Minuten negativ.

Urin nach 5 Minuten 5,4; nach 15 Minuten 0,024; nach 30 Minuten 16,8; nach 60 Minuten 7,2; nach 90 Minuten 4,764; additiv 34,188.

Leber, Lunge	negativ	Milz	geringe Spuren
Galle	10,808	Nieren	0,255

Galligverfärbter Dünndarminhalt 1,066
Haut deutliche aber nicht ablesbare Spuren.

Gesamtergebnis 46,31 mg = 77%.

Außer Resten in der Haut und in den Nieren findet sich kein Farbstoff mehr in den Geweben. Leber und Lunge völlig frei! Über 50% sind im Urin wieder ausgeschieden, die Galle enthält noch 18%.

6. Versuch. Hündin 17 kg, Blutmenge 1,47 l. Tötung 2 Stunden post injectionem von 60 mg Ph., ohne jedes Narkoticum.

Blut nach 15 Minuten 3,11; nach 30 Minuten 1,76; nach 60 Minuten Spuren; nach 90 Minuten negativ; post mortem negativ.

Urin nach 30 Minuten 20,16; nach 60 Minuten 9,32; nach 90 Minuten 3,5; nach 120 Minuten 2,64; additiv 35,628 mg.

Galle 16,8

Gesamtausscheidung durch Urin und Galle 52,428 mg = 87,3%.

Nieren Spuren; Leber, Lunge, Milz, Haut und Darminhalt negativ.

Bis auf geringe Spuren in der Niere ist das Gewebe frei von Ph. Ein großer Teil ist durch das Zwischenausscheidungsorgan, die Leber, an die Galle abgegeben und in der Gallenblase gespeichert (28%), mit dem Urin waren inzwischen fast 60% ausgeschieden worden.

Vorweg muß bemerkt werden, daß eine gewisse Inkonstanz der Versuche auffällt, die großenteils durch die Unruhe und das Temperament der Tiere zu erklären ist. Nach unseren Erfahrungen ist auch die Urethanbetäubung nicht ganz ohne Einfluß auf die Ausscheidungen im Sinne einer Verzögerung, ähnlich den Ergebnissen bei Äthernarkose, die *Bernheim* erzielt hatte.

Der Hauptanteil der Ausscheidung des Farbstoffes aus Geweben und Blut fällt, wie die nachfolgende Übersichtstabelle der Versuche zeigt, der Niere zu. Doch spielt daneben die Leber als Zwischenausscheidungsorgan, wie wir später sehen werden, eine wesentliche Rolle. *Bernheim* hatte sich über die Art der Ausscheidung, den Anteil der Niere, ihre Speicherungsfähigkeit und den mutmaßlichen Anteil der Gewebe eingehend verbreitet.

Die Analyse der Verteilung läßt *drei Sammelstellen* erkennen, eine Anhäufung des Farbstoffes in *Niere, Leber und Haut.* Die ersten beiden sind berufen, auf dem Wege ihrer Sekretionsprodukte, Urin und Galle, den Farbstoff aus dem Blut und dem übrigen Organismus zu

Übersichtstabelle.

Organ	Tötung nach Minuten	Insgesamt	Farbstoffgehalt in Prozent der injiz. Menge	mg-% des Organs
1. Blut	5	8,304 mg	13,3 mg	—
	15*	4,576 „	8,4 „	—
	30	Spuren	—	—
	60	geringe Spuren	—	—
	90	negativ	—	—
	120	„	—	—
2. Beide Nieren	5	3,850 mg	6,4 mg	4,0 mg
	15	2,562 „	4,7 „	6,2 „
	30	5,278 „	8,7 „	9,4 „
	60	1,272 „	2,1 „	1,1 „
	90	0,255 „	0,4 „	0,4 „
	120	Spuren	—	—
3. Leber.	5	9,926 mg	16,5 mg	2,9 mg
	15	10,100 „	18,7 „	4,5 „
	30	3,837 „	6,4 „	1,2 „
	60	4,935 „	8,2 „	1,0 „
	90	negativ	—	—
	120	„	—	—
4. Galle	5	negativ	—	—
	15	7,147 mg	13,3 mg	71,0 mg
	30	3,075 „	5,1 „	20,3 „
	60	19,200 „	32,0 „	76,8 „
	90	10,808 „	18,1 „	77,0 „
	120	16,800 „	28,0 „	84,0 „
5. Lunge	5	0,742 „	1,2 „	0,48 „
	15	0,550 „	1,0 „	0,60 „
	30	0,954 „	1,5 „	0,55 „
	60	0,942 „	1,5 „	0,55 „
	90	negativ	—	—
	120	„	—	—
6. Haut	5	„	—	—
	15	0,691 mg	1,1 mg	—
	30	2,663 „	4,4 „	—
	60	5,710 „	9,5 „	—
	90	deutliche Spuren	—	—
	120	negativ	—	—
7. Urin	5	3,456 mg	6,8 mg	Mittelwert 3,0 mg
	15	10,810 „	20,0 „	12,7 „
	30	27,627 „	46,0 „	22,3 „
	60	21,720 „	36,2 „	26,8 „
	90	34,188 „	56,9 „	33,5 „
	120	35,628 „	59,3 „	—

* Nur 54 mg injiziert.

eliminieren. Bald nach der Injektion verteilt sich das Ph. derart im Organismus, daß schon nach 5 Min. 40—50% des gesamtinjizierten Farbstoffs an diesen Prädilektionsstellen und im Blut wieder zu finden sind. Der übrige Anteil geht in fast alle anderen Gewebe mehr oder weniger gleichmäßig in relativ kleinen Mengen, so daß der Nachweis in je 100 g Substanz dieser Gewebe colorimetrisch nur schwer zu führen ist. Neben der Haut kommt sowohl dem mesenterialen wie subcutanen *Fettgewebe* eine gewisse Speicherungsfähigkeit zu. Wenn sich auch in den jeweils untersuchten 100—200 g dieser Gewebe nur deutliche Spuren oder sehr kleine Mengen nachweisen ließen, so würde das für die Haut, deren prozentualer Anteil am Gesamtkörpergewicht mit $16^0/_{000}$ zu rechnen ist, 2—5 mg ausmachen, also bis zu 9% des injizierten Ph. Farbstoffwerte für das Fettgewebe anzugeben, ist bei dem jeweils sehr wechselnden Ernährungszustand kaum möglich. Auffallend gering ist die Beteiligung der *Muskulatur*, die anfangs Spuren und schon nach 15 Min. gar keinen Farbstoff enthielt. Die *Lungen* retinieren eine nicht sehr große, aber sehr konstante Menge, die erst verhältnismäßig spät abgegeben wird, aber für die Beurteilung der Verteilung keine Rolle spielt. Bei einem graviden Tier hatten wir Gelegenheit, Placenta und Fruchtwasser zu untersuchen, beides war frei von Farbstoff. Ebenso fand sich im Liquor cerebrospinalis sowie im Gehirn kein Farbstoff, ein Beweis, daß es sich nicht um einfache Diffusionsvorgänge handelt, sondern daß eine gewisse Bereitschaft der Gewebe, Farbstoff aufzunehmen, vorausgesetzt werden muß, analog der Retentionen anderer harnfähiger Substanzen.

Das Blut sucht sehr schnell die Gleichgewichtsstörung, die durch den Fremdkörper gebildet wird, auszugleichen und entledigt sich des weitaus größeren Teils des Farbstoffs bald durch Abgabe an die Gewebe. Schon nach 5 Min. finden sich nur noch 10% bis höchstens 20% Farbstoff im Blut, schon nach $^1/_2$ Stunde ist das Blut praktisch frei von Ph.

Das größte Depot bildet die Leber, es folgen Haut und Niere in weiteren Abständen. Der absolute Wert der Niere ist ziemlich klein, doch ist die prozentuale Menge mit 4—9,4 mg-% bei dem relativ kleinen Organ der höchste prozentuale Organwert überhaupt. Es ist wahrscheinlich, daß die Muskulatur ihrer großen Masse entsprechend eine größere Menge Farbstoff enthält, die infolge ihrer feinen Verteilung sich einer quantitativen Untersuchung entzieht. Für die zahlenmäßige Beurteilung des Verbleibs der Gesamtfarbstoffmenge dürfte dieser Anteil ebenso ins Gewicht fallen, wie die nicht minder schwer zu fassende Farbstoffmenge, die sich im Fettgewebe ablagert. Die auffallende Tatsache, daß nur ein gewisser, wenn auch großer Bruchteil des im Körper verbliebenen Farbstoffs (70—80% durchschnittlich) zahlenmäßig zu erfassen ist, dürfte hierin ihre Erklärung finden.

Während der ersten Viertelstunde verschieben sich die Organdepots nicht nennenswert mit Ausnahme der Haut, die allmählich meßbare Mengen Farbstoffs (5—10%) aufnimmt. Dagegen dürfte sehr bald der Rückfluß aus den Organen, in erster Linie Muskulatur, einsetzen, denen die Fähigkeit zur Speicherung nicht zukommt. Ebenso wird der nach 5 Min. im Blut verbliebene Rest offenbar nicht an die Gewebe, sondern an die Niere oder Leber abgegeben, um dort ausgeschieden oder gespeichert zu werden. Diese Annahme stützt sich einmal auf die Tatsache, daß das Blut nach $^1/_2$ Std. so gut wie farbstofffrei ist, ohne daß in den Depots, mit Ausnahme der Haut, eine Anreicherung zu finden ist, wie auf folgende Beobachtung: Die in der ersten Viertelstunde im Urin ausgeschiedene Farbstoffmenge entspricht im großen und ganzen der im Blut nach 5 Min. aufgefundenen Menge, während der Organgehalt an Farbstoff im ganzen gleichbleibt. Die Hautspeicherung während der ersten halben Stunde ist gering im Vergleich zu den Blutwerten und kommt demnach als Speicher der Blutwerte kaum in Frage. In der zweiten Viertelstunde setzt nun eine Rückwanderung des Ph. aus den Organen auf dem Blutwege ein, bei gleichzeitig andauerndem Absinken der Blutwerte bis nahezu zum Nullpunkt.

Zunächst geben *die* Organe das Ph. wieder her, die gewissermaßen nicht in engerer Beziehung zur Nierenfunktion stehen, wie Muskel, Bindegewebe und innere Drüsen im Gegensatz zur Niere, Leber und Haut, den eigentlichen Depotorganen.

Drei Wege stehen dem Ph. offen, um aus den Körpergeweben wieder zu verschwinden. Der Weg über die Niere und Leber und der wenig ausgiebige, aber darum doch nicht bedeutungslose Weg über die Haut. Die endgültige Ausscheidung erfolgt so gut wie ausschließlich durch die Nieren, während Leber und Haut nur die Bedeutung von Zwischenausscheidungsorganen zukommt. Die beiden folgenden Abbildungen mögen das Gesagte erläutern.

Im Gegensatz zu Nieren und Leber und auch im Gegensatz zu den gesamten übrigen Körpergeweben lassen sich in der *Haut* erst spät, d. h. nach Ablauf der ersten Viertelstunde, Farbstoffspuren nachweisen, und erst im Verlauf einer Stunde erreicht die Haut ihren Höchstwert, der von allen übrigen Organen nach 5—15 Min. erreicht wird. Dieses Verhalten der Haut ist höchst bemerkenswert und weist wieder auf die große Bedeutung der Haut als selbständiges Organ besonders im Zusammenhang mit der Nierenfunktion hin. Wichtig auch im Hinblick auf Nierenerkrankung und Ödemgenese. Auch der weitere Verlauf der Hautspeicherungskurve zeigt ganz erhebliche Abweichungen vom Ablauf in allen anderen Organen. Selbst die Hauptdepots, Leber in erster Linie und Niere, geben in der 2. halben Stunde schon große Mengen des gespeicherten Farbstoffs ab. Die Haut erreicht ihren Höchstwert aber erst

nach Ablauf einer Stunde, um dann in der nächsten halben Stunde den Farbstoff wohl auf dem Blutwege zur Ausscheidung zu bringen. Nach einer Stunde finden sich 5,7 mg = 9,5% in der Haut. In der gleichen Zeit, in der ungefähr schon 50% im Urin ausgeschieden und weitere 20—30% in die Galle übergegangen sind, hat die Haut noch 10%, also den weitaus größten Teil des noch im Gewebe nachweisbaren Farb-

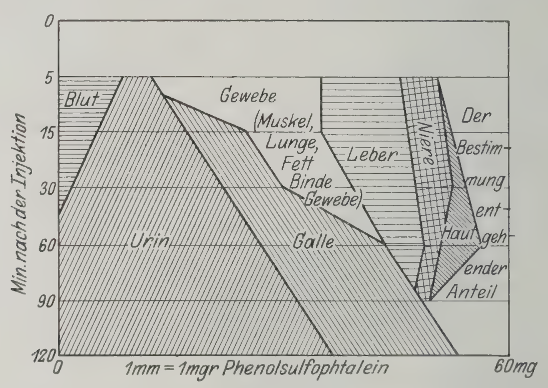


Abb. 1. *Quantitative* Verteilung des Ph. in der Zeiteinheit, z. T. schematisiert unter Hinzuziehung hier nicht veröffentlichter Versuche.

Die Abbildung zeigt in der jeweiligen Zeit nach der Farbstoffinjektion die im Gewebe und Körperflüssigkeiten vorhandene Ph. Menge im Querschnitt. Man sieht das schnelle Absinken der Blutwerte und das etwas weniger rasche Absinken der Werte in den *nicht*depotfähigen Organen; das spielt sich im großen und ganzen in der 1. halben Stunde ab. Dagegen zeigen die Depotorgane Leber, Niere und Haut noch hohe Werte, die erst in der 2. und 3. halben Stunde an Urin und Galle abgegeben werden. Urin und Galle weisen stetig steigende Farbstoffwerte auf und enthalten nach 2 Stunden die gesamtnachweisbare Menge.

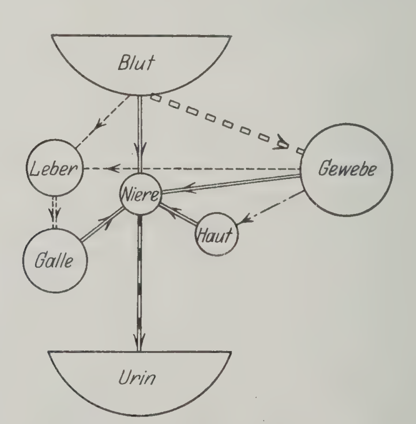


Abb. 2. Schema der Ausscheidungswege des Ph. (*qualitativ*).

Der Farbstoff nimmt zunächst seinen Weg aus dem Blut in Niere, Leber und Gewebe, worunter alle Gewebe (besonders Lunge, Muskel, Binde- und Fettgewebe) mit Ausnahme der angeführten Organe (Niere, Leber, Haut) verstanden sein sollen. Dieser Gewebsanteil des Ph. geht nun über in Leber, Niere und Haut. Die Leber gibt fortlaufend Farbstoff mit der Galle ab, der im Darm rückresorbiert wird und ebenso wie der Hautanteil über den Blutweg an die Nieren gelangt

stoffs gespeichert. Man muß somit in der Haut ein wichtiges Speicherungsorgan sehen, das die Tätigkeit der Niere sinnvoll ergänzt und dessen Arbeit in gewissem Grade zu der Ausscheidung des Farbstoffs durch Leber und Niere in Parallele gesetzt werden muß.

Einer zweiten Sondererwähnung bedarf die *Leber*. Ein Blick auf die Tabelle zeigt, daß die Leber und ihr Sekret, die Galle, an hervorragender Stelle stehen. Der Anteil der Leber mit 15—17% schon 5 Min. nach der Injektion beweist, daß die Leber auch diesen alkalischen Farbstoff an sich zieht und in kurzer Zeit mit der Galle auszuscheiden vermag. Für saure Farbstoffe hatte *Brugsch* den überragenden Anteil der Leberausscheidungen (Syncholie) nachgewiesen. In der Galle fand sich weit mehr Farbstoff als erwartet, der den höchsten Leberwert fast um das Doppelte überschritt. Das beweist eine aktive Ausscheidung durch die Leber auch für das alkalische Ph. Etwa 30% der Gesamtfarbstoffmenge gehen so durch die Leber. Die Leber ist nicht allein Speicherungsorgan, sondern in viel größerem Maße Ausscheidungsorgan für das Ph. und damit wird ebenso wie durch die Hautspeicherung eine weitere Entlastung der Niere erreicht. Daß die Niere auch ohne wirksame Beteiligung der Leber dank ihrer großen kompensatorischen Fähigkeiten in der Lage ist, den Fremdkörper schnell, ja sogar schneller auszuscheiden, davon konnten wir uns bei einem Kranken mit Lebercirrhose überzeugen.

Einführung der Duodenalsonde ins Duodenum, intravenöse Injektion von 60 mg Ph. In der fortlaufend aufgefangenen Galle waren nur Spuren von Farbstoff, erstmalig nach einer halben Stunde über eine Stunde hin. Die Urinausscheidung des Ph. lief beschleunigt ab, in der ersten Stunde 80% gegen 50—70% normalerweise.

Versuche am Hunde mit Choledochusunterbindung (s. nächste Arbeit) sprechen in gleichem Sinne. Vgl. auch Versuch 3.

Was geschieht nun mit diesem *Galleanteil* des Farbstoffs? Wir wissen aus *Bernheims* und unseren Versuchen beim Menschen sowohl wie beim Hund, daß 80%, bisweilen bis über 90% des injizierten Ph. wieder im *Urin* ausgeschieden werden kann. Somit können die 30%, die sich in der Galle finden, für die Urinausscheidung nicht verlorengehen. Es muß eine Rückresorption vom Darm aus stattfinden mit nachfolgender Ausscheidung durch den Urin. Die Hauptausscheidung des Ph. im Urin liegt in den ersten beiden Stunden, wie aus früheren Versuchen bekannt ist. Dieser Hauptsekretion folgt dann eine kleine Restausscheidung, der sogenannte „Schwanz“, als Ausscheidung gleichmäßig kleiner Mengen Ph. in den folgenden Stunden. Unwillkürlich drängt sich die Annahme auf, daß dieser restliche Teil durch Rückresorption des mit der Galle in den Darm ausgeschiedenen Ph. gewonnen wird, indem ständig kleinere Mengen Farbstoff mit

der Galle im Darm erscheinen und von hier aus fortlaufend in die Blutbahn rückresorbiert und den Nieren zur endgültigen Ausscheidung zugeführt werden.

Um die Resorptionsfähigkeit des Dünndarms zu prüfen, gaben wir mittels Duodenalsonde 60 mg Ph. ins Duodenum beim gesunden Menschen. Überraschenderweise konnte nur ein Bruchteil wieder im Urin und Stuhl nachgewiesen werden. In mehreren Versuchen zeigte sich, daß unter diesen Bedingungen höchstens 17% im Urin wieder erscheinen; kleine Mengen fanden sich in den Faeces, das Blut war stets frei von Farbstoff. Die Rückwanderung muß also in kleinsten Mengen vor sich gegangen sein, so daß sie sich dem Nachweis im Blut entzog. Der größte Teil aber wird im Darm entweder zerstört oder so umgewandelt, daß er mit unserer Methode nicht mehr nachweisbar ist. Dieser relativ grobe Versuch ist nicht ohne weiteres mit der langsamen physiologischen Ausscheidung des an Galle gebundenen Ph. in den Darm gleich zu setzen. Die einmalige Überschüttung des Darms mit großen Mengen Ph. muß sich naturgemäß ganz anders auswirken.

Es ist nun von wesentlichem Interesse festzustellen, daß die Verteilungsgesetze für das Ph., wie sie durch unsere Untersuchungen aufgedeckt wurden, ganz andere sind als wie für bekanntere, und zwar körpereigene Stoffe, z. B. *Chlor* und *Harnstoff* usw. *Wahlgren* hatte in seinen Untersuchungen über den Chlorgehalt in den Organen gefunden, daß die Haut ungefähr ein Drittel des Gesamtchlors enthält, daß sich ferner die Muskeln wegen ihrer großen Masse, das Blut und das Skelett als wichtige Depots erweisen. Sie zusammen enthalten fast die Hälfte des Gesamtchlors. Die übrigen Organe treten dagegen ganz zurück, nur Darm und Lunge kommt noch eine gewisse Bedeutung als Chlorspeicher zu.

Nach Injektion konzentrierter Kochsalzlösung (*Wahlgren*) kommt an erster Stelle die Muskulatur als Speicherungsorgan in Frage, mit 28,26% des zugeführten Chlors. Große Speicherungsfähigkeit zeigen weiter Darm und Haut, ebenso wird eine größere Menge Chlor von Blut und Lungen aufgenommen. Die übrigen Organe, wie Leber, Niere und Gehirn, kommen für die quantitative Aufnahme kaum in Frage.

Ein ganz anderes Bild bieten die Untersuchungen *Bechers* über die Verteilung des N und des Indicans in den Geweben. Der Rest-N läßt sich in größeren Mengen in den Geweben nachweisen, während das Blut erst relativ spät größere Mengen erkennen läßt. *B.* schließt daraus auf eine große Gewebsaffinität des Harnstoffs. Der Rest-N findet sich außer im Blut in einer vielfach größeren Menge noch in der Muskulatur, weiter lassen sich in Leber, Darm und Niere größere Mengen nachweisen, wie sich aus den Untersuchungen an Normaltieren wie

nierenlosen Tieren ergab. Im Gegensatz dazu steht das *Indican*. Nur im Blut und Muskel ließ sich der quantitative Nachweis gut führen. Alle übrigen Organe enthielten nur Spuren oder ganz kleine bei einer quantitativen Bestimmung nicht ins Gewicht fallende Mengen. Das gilt auch für nephrektomierte Tiere.

Diese Vergleiche zeigen die weitgehenden Unterschiede der für die einzelnen Stoffe geltenden Verteilungsgesetze. Auch bei den einzelnen im Rahmen dieser Verteilungsstudien untersuchten körpereigenen Stoffen ergeben sich weitgehende Unterschiede. Es sei an die Arbeiten von *Heesch* und *Tscherning* und an die von *Jochmann* erinnert, die für das Kreatinin bzw. für das Jod ein jedem Stoff eigenes Verteilungsgesetz aufdecken konnten, auf die im einzelnen hier nicht mehr eingegangen werden soll (s. dort).

Gemeinsam ist allen Untersuchungen mit Ausnahme des Indicans das Hervortreten der Haut als Speicherungsdepot, sowie der Muskulatur, die vermöge ihrer großen Masse größere weit verteilte Mengen aufzunehmen vermag. Im übrigen unterliegt aber jeder Körper eigenen Verteilungsgesetzen im Organismus, die weitgehend abhängig sind von der Affinität einzelner Gewebe zu dem in Frage stehenden Stoff. Erinnert sei an die Affinität von NaCl zu Lunge und Haut und die der Halogene, besonders Jod, zur Leber.

Weitere Untersuchungen über diese Fragen, die hier nur andeutend behandelt werden sollen, folgen.

Zusammenfassung.

Die Untersuchung der Verteilung des Ph. im tierischen Organismus läßt eine Anhäufung des Farbstoffs an drei Prädilektionsstellen erkennen: erstens in der Leber, zweitens in der Niere, drittens später in der Haut. Der Rest verteilt sich in kleinen Mengen über den ganzen Organismus. Nachdem innerhalb der ersten 5 Min. der größte Teil des Farbstoffs an die Gewebe abgegeben ist, entledigt sich das Blut als eines der ersten Organe des Farbstoffs. Gleichzeitig oder wenig später erfolgt die Entfernung des Ph. aus den übrigen nicht speichernden Geweben, wie Muskel, Milz, Bindegewebe und innere Drüsen, etwas später erst aus der Lunge, all diese Organe weisen nach einer Stunde keine oder nur Spuren von Farbstoff auf. Schließlich geben Leber und Niere den Farbstoff ab, am spätesten die Haut, die erst nach einer Stunde ihren Höchstwert erreicht. Ihr kommt zweifellos eine Speicherungsfähigkeit zu. Neben der Ausscheidung des Ph. durch die Nieren spielt die Ausscheidung durch die Leber und die vorübergehende Speicherung des Farbstoffs in der Galle (30%) im Sinne der Zwischenspeicherung eine große Rolle. Dieser an die Galle abgegebene Farbstoffanteil dürfte

durch Rückresorption vom Darm aus als sogenannter „Schwanz" in den folgenden Stunden noch in kleinen Mengen ausgeschieden werden. Fällt die Leber als Ausscheidungsorgan aus (Lebercirrhose), so scheint die Niere kompensatorisch durch beschleunigte Ausscheidung dafür einzutreten.

Literatur.

[1] *Becher, E.*, Über Indicanretention in den Geweben. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **129**. — [2] *Becher, E.*, Ebenda **128**. — [3] *Bernheim, E.*, und *Hitotsumatsu*, Histohämorenale Verteilungsstudien 1. Zeitschr. f. klin. Med. **101**, 3. — [4] *Bernheim, E.*, Histohämorenale Verteilungsstudien 3. Ebenda **104**, 2. — [5] *Brugsch, Th.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **124**. — [6] *Heesch* und *Tscherning*, Histo-hämorenale Verteilungsstudie 5. Zeitschr. f. klin. Med. **104**, 2. — [7] *Jochmann, E.*, Histohämorenale Verteilungsstudie 4. Ebenda **104**, 2. — [8] *Wahlgren, V.*, Über die Bedeutung der Gewebe als Chlordepots. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **61**.

(Aus der Inneren Abteilung des Augusta-Hospitals in Berlin. — Chefarzt: Prof. Dr. *C. R. Schlayer.*)

Histohämorenale Verteilungsstudien.

VII. Mitteilung.

Verteilung bei Nierensperre.[1]

(Phenolsulfophthalein.)

Von

Dr. J. Olivet.

Mit 3 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 28. April 1928.*)

Die bisherigen Untersuchungen von *Bernheim*, *Heesch* und *Tscher-ning* und von *Jochmann* hatten über den Ausscheidungsablauf einer bestimmten injizierten Menge von körperfremden bzw. körpereigenen Stoffen durch den Urin und den Verbleib im Blut Aufschluß gegeben. Der jeweils nach Abzug von Blut- und Uringehalt verbleibende Rest wurde als Gewebsanteil angesprochen. Es ergab sich, daß das Gewebe im Zusammenhang mit der Nierentätigkeit eine überragende Rolle spielen muß.

In der vorhergehenden Versuchsreihe konnten wir die Wege auffinden, die das Phenolsulfophthalein (Ph.) im Organismus nimmt, und seinen jeweiligen Verbleib bis zur Ausscheidung durch den Urin nachweisen. Um die motorischen Kräfte genauer kennenzulernen, welche den Rückfluß und die Verteilungsgesetze regeln, um zu erfahren, ob sie mit der Zellwirkung selbst zusammengehören oder ob sie übergeordneten biologischen Impulsen unterliegen, wurden bei einer Reihe von Hunden die Ureteren unterbunden und nach 24 bzw. 48 Stunden das Ph. injiziert. Nach bestimmten Zeiten wurden die Tiere getötet und die Organe auf ihren Farbstoffgehalt untersucht.

[1] Auch diese Versuchsreihe wurde mit Hilfe der Ella-Sachs-Plotz-Stiftung ausgeführt.

Herrn Prof. Dr. *Cremer* haben wir für die freundliche Erlaubnis zur Durchführung der Versuche im Physiologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule ebenso zu danken wie Herrn Prof. *Seuffert* für seine technische Mithilfe.

Nach den bekannten Untersuchungen von *Magnus*, an die sich die anderen Untersucher anschließen, wird sowohl durch chemische Schädigung der Gewebe wie auch durch toxische Momente die Verteilung von Kochsalz und Wasser schwer verändert. Wir werden sehen, ob durch *die* Faktoren, durch die mit Sicherheit die Verteilung von Wasser und Kochsalz beeinflußt werden kann, auch die Verteilung des Ph. in gleicher Weise geändert wird. Darum haben wir als solches Schädigungsmittel die Ureterenunterbindung gewählt. Auf Grund jener älteren Versuche ist bekannt, daß nach längerem Bestehen der Unterbindung eine Schädigung der Verteilung eintritt.

Zunächst seien die Versuche im einzelnen angeführt. Zwei Reihen von Versuchen wurden ausgeführt: 1. Injektion von 60 mg Ph. nach 24stündiger Dauer der Ureterenunterbindung, 2. Injektion derselben Menge nach 48stündiger Dauer der Unterbindung. Beide Reihen gaben ganz ähnliche Resultate, so daß sie gemeinsam besprochen werden können. Schließlich wurde die Verteilung noch bei Hunden nach Nierenexstirpation bzw. nach Ausschaltung der Gallenwege untersucht.

Die Technik der Ureterenunterbindung war stets die gleiche: suprapubischer Schnitt, doppelte Ligatur beider Ureteren dicht oberhalb der Blase. Hinsichtlich des übrigen technischen Vorgehens sei auf die vorhergehende Mitteilung verwiesen. Soweit nichts anderes bemerkt, wurde auf Aethyl-Methan-Beruhigung verzichtet.

I. Gruppe: Intravenöse Injektion von 60 mg Ph. 24 Stunden nach Ureterenunterbindung (Versuch 1—3).

Versuch 1. Hündin, 16 kg, Tötung nach 15 Minuten.

Blut nach 5 Min.	25,14 mg	Gesamtgehalt
„ „ 10 „	16,61 „	„
„ „ 15 „	12,46 „	„
Leber	12,31 „	„
Galle	1,92 „	„
Nieren	4,79 „	„
Nierenbecken	8,16 „	„
Milz	0,07 „	„
Fett, 100 g	0,13 „	„
Haut[1]	6,80 „	„
Lunge	1,64 „	„
Gesamtwiedergewonnene Menge	47,28 „	= 78,8%.

Auch in dieser Versuchsreihe treten wieder die uns bekannten Prädilektionsstellen hervor: Leber, Niere und Haut. Blutspiegel noch hoch, bemerkenswert viel Ph. im Nierenbeckeninhalt, die Lunge enthält eine deutlich meßbare Menge, die Galle dagegen ist noch farbstoffarm. Die Haut enthält bereits recht große Mengen, weit mehr als in den Normalversuchen.

[1] Haut = 16% des Gesamtkörpergewichts nach *Ranke* und *Custor*, zit. nach *Wahlgren*.

Versuch 2. Hündin, 14 kg, Tötung nach $1^1/_2$ Stunden.

Blut nach 5 Min.	8,72	mg	Gesamtgehalt
,, ,, 15 ,,	10,76	,,	,,
,, ,, 45 ,,	8,71	,,	,,
,, ,, 60 ,,	8,34	,,	,,
,, ,, 90 ,,	8,70	,,	,,
Leber	11,70	,,	,,
Galle	8,40	,,	,,
Nieren	5,00	,,	,,
Nierenbecken	1,06	,,	,,
Milz	0,60	,,	,,
Lunge	2,55	,,	,,
Herz	0,66	,,	,,
Gesamtwiedergewonnene Menge	38,62	,,	= 64,7%.

Das Blut hat den Farbstoff im Gegensatz zur Normalkurve abnorm lange behalten: normal ist spätestens nach 60 Min. kein Farbstoff mehr im Blut; hier nach 90 Min. noch über 12% der injizierten Gesamtmenge. Im übrigen zeigt die Verteilung des Ph. eine weitgehende Parallelität mit der nach 15 Min. Leber, Niere, Lunge und Blut weisen annähernd den gleichen Ph.-Gehalt auf wie nach 15 Min., lediglich in der Galle hat eine größere Farbstoffanreicherung stattgefunden. Das Nierenbecken enthält nur noch kleine Mengen Ph. (Frage der Rückresorption vom Nierenbecken aus oder der ungenügenden Ausscheidung ins Becken?) Haut und Muskel wurden aus äußeren Gründen nicht untersucht.

Versuch 3. Hündin, 14 kg. Tötung nach $4^3/_4$ Stunden.

Blut nach 5 Min.	19,36	mg	Gesamtgehalt
,, ,, 10 ,,	17,19	,,	,,
,, ,, 15 ,,	16,46	,,	,,
,, ,, 30 ,,	16,46	,,	,,
,, ,, 45 ,,	13,90	,,	,,
,, ,, $4^3/_4$ Stunden	11,62	,,	,,
Leber	7,39	,,	,,
Galle	0,58	,,	,,
Nieren	4,78	,,	,,
Nierenbecken	0,61	,,	,,
Milz	0,75	,,	,,
Haut	6,99	,,	,,
Fett, 100 g	0,10	,,	,,
Lunge	1,85	,,	,,
Darminhalt	Spuren		,,
Faeces	,,		,,
Mageninhalt	negativ		,,
Gesamtwiedergewonnene Menge	34,67	mg	= 57,8%.

Auch hier noch trotz der langen Versuchsdauer von $4^3/_4$ Stund. anhaltende Blutstauung. Die Depotorgane zeigen etwa die gleichen Werte wie nach 15 Min. Der Inhalt des Nierenbeckens ist wieder ganz gering, auffallend niedrig der Gehalt der Galle an Ph.; auch im Darm keine meßbare Menge Ph. Der Farbstoff wird also anscheinend im Darm zerstört. Der relativ niedrige Wert des Gesamtwiedergewonnenen mag zum Teil seine Erklärung darin finden.

II. Gruppe.

Versuch 4—6, *intravenöse Injektion von 60 mg Ph. 40—48 Stunden nach Ureterenunterbindung.*

Versuch 4. Hündin, 17 kg, 48 stünd. Ureterenunterbindung. Tötung nach 5 Min.

Blut nach 5 Minuten	27,78 mg	Gesamtgehalt
Leber	8,17 ,,	,,
Galle und Mageninhalt	negativ	,,
Nieren	3,75 mg	,,
Nierenbeckeninhalt	1,08 ,,	,,
Milz	0,39 ,,	,,
Muskel	ger. Spur.	
Haut	deutliche Spur	
Fett, 100 g	0,04 mg	,,
Lunge	1,67 ,,	,,
Pankreas	0,09 ,,	,,
Gesamtwiedergewonnene Menge	42,87 ,, = 71%.	

Übersichtstabelle.

Versuch 1—3 (24stünd. Unterbindung). *Versuch 4—6 (48stünd. Unterbindung)*

Zeit	Farbstoffgehalt absolut mg	Farbstoffgehalt mg-% der inj. Menge	Farbstoffgehalt mg-% im Organ	Zeit	Farbstoffgehalt absolut mg	Farbstoffgehalt mg-% der inj. Menge	Farbstoffgehalt mg-% im Organ
1. Blut							
5 Min.	25,1	41,8	1,9	5 Min.	27,7	46,3	1,8
15 ,,	12,2	20,3	0,9	15 ,,	14,9	24,9	1,1
30 ,,	—	—	—	30 ,,	11,2	18,7	0,9
60 ,,	8,3	13,9	0,6	60 ,,	10,2	17,0	0,8
90 ,,	8,7	14,5	0,6	90 ,,	8,3	13,9	0,6
$4^3/_4$ Stdn.	11,6	19,4	0,8	3 Stdn.	7,6	12,8	0,7
2. Leber							
5 Min.	—	—	—	5 Min.	8,1	13,6	1,9
15 ,,	12,1	20,5	3,6	15 ,,	—	—	—
90 ,,	11,7	19,5	2,9	90 ,,	7,0	11,6	1,9
$4^3/_4$ Stdn.	7,3	12,3	1,6	3 Stdn.	3,2	5,3	0,9
3. Galle							
5 Min.	—	—	—	5 Min.	negativ		
15 ,,	1,9	3,2	14,2	15 ,,	—	—	—
90 ,,	8,4	14,0	56,3	90 ,,	6,4	10,6	91,0
$4^3/_4$ Stdn.	0,6	0,9	3,0	3 Stdn.	11,5	19,2	29,0
4. Nieren							
5 Min.	—	—	—	5 Min.	3,7	6,2	2,8
15 ,,	4,8	8,0	4,5	15 ,,	—	—	—
90 ,,	5,0	8,3	5,1	90 ,,	2,1	3,5	2,0
$4^3/_4$ Stdn.	4,8	8,0	4,5	3 Stdn.	4,1	6,9	3,5
5. Haut							
5 Min.	—	—	—	5 Min.	deutliche Spuren		
15 ,,	6,8	11,3	0,2		—	—	—
$4^3/_4$ Stdn.	6,9	11,7	0,3		—	—	—

Auch nach 48stündiger Unterbindung entsprechen die Blut- und Organwerte im ganzen den Werten, wie sie nach 24stündiger Unterbindung zu entsprechender Zeit nach der Injektion, gefunden werden, bes. wieder ein hoher Blutwert. Nur das Nierenspeicherungsvermögen hat Einbuße erlitten; der durchschnittliche Ph.-Gehalt der Nieren beträgt nach 48stündiger Unterbindung 5,5%, gegen 8,0% der injizierten Menge nach 24stündiger Unterbindung.

Versuch 5. Hündin, 16 kg, (40 stündige Ureterenunterbindung). 15 g Äthylurethan. Tötung nach 90 Minuten.

Blut nach 5 Min.	14,95 mg	Gesamtgehalt
,, ,, 15 ,,	14,95 ,,	,,
,, ,, 30 ,,	11,07 ,,	,,
,, ,, 45 ,,	8,30 ,,	,,
,, ,, 60 ,,	9,96 ,,	,,
,, ,, 90 ,,	8,30 ,,	,,
Leber	6,97 ,,	,,
Galle	6,37 ,,	,,
Nieren	2,13 ,,	,,
Nierenbeckeninhalt	3,36 ,,	,,
Lunge	2,48 mg	,,
Muskel und Darm	negativ	,,
Gesamtwiedergewonnene Menge	29,60 mg = 49%.	

Eine gewisse Blutstauung auch hier deutlich erkennbar; ebenso Zwischenausscheidung durch die Leber an die Galle wie beim Normaltier, Organwerte durchschnittlich niedriger als bei den Normalversuchen.

Versuch 6. Hündin, 12 kg, (42 stündige Ureterenunterbindung). 12 g Äthylurethan. Tötung nach 3 Stunden.

Blut nach 5 Min.	11,52 mg	Gesamtgehalt
,, ,, 30 ,,	11,52 ,,	,,
,, ,, 60 ,,	10,64 ,,	,,
,, ,, 3 Stunden	7,68 ,,	,,
Leber	3,28 ,,	,,
Galle im Darm (Gallenblase leer)	11,52 ,,	,,
Nieren	4,16 ,,	,,
Nierenbecken	1,65 ,,	,,
Lunge	0,59 ,,	,,
Duodenum (ohne Galle)	0,43 ,,	,,
Gesamtwiedergewonnene Menge	29,32 ,, = 48%.	

Nach 3 Stunden noch ausgesprochene Blutstauung, ansteigender Gallewert, absinkender Leber- und Lungenwert. Nieren noch relativ farbstoffreich bei geringem Farbstoffgehalt im Nierenbecken.

Die Kurven und Tabelle sollen einen Überblick über die hier gewonnenen Resultate und eine Vergleichsmöglichkeit mit den Normalversuchen geben.

Ganz allgemein fällt die weitgehende Ähnlichkeit der Ergebnisse mit denen der Normalversuche auf. Wiederum treten die drei schon bekannten Prädilektionsstellen hervor: Nieren, Leber und Haut. Abweichend dagegen ist der lange Verbleib des Ph. im *Blut*. Innerhalb der ersten halben Stunde fällt der Blutspiegel sehr schnell von hohen Werten (40 bis 25%) ab auf Werte, die um 15% liegen; ein Wert, der nach 1 Stunde stets etwa erreicht ist und sich hält und auch während längerer Beobachtungs-

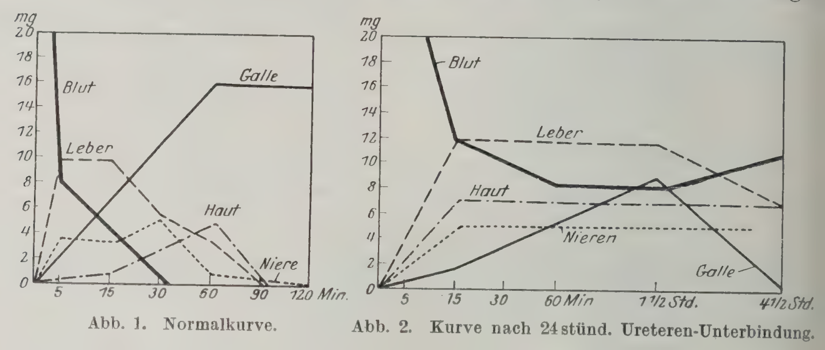


Abb. 1. Normalkurve.

Abb. 2. Kurve nach 24stünd. Ureteren-Unterbindung.

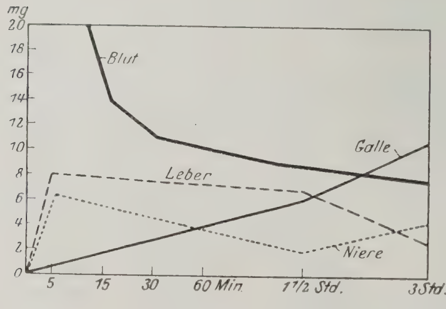


Abb. 3. Kurve nach 48stünd. Ureteren-Unterbindung.

dauer nicht mehr nennenswert absinkt. Das Gewebe nimmt offenbar bei Unterbindung der Ureteren nur einen bestimmten Quotienten des injizierten Ph. auf. Ein gewisser Rest verbleibt stets im Blut. Unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen sind es etwa 15%. *Marshall* und *Vickers* fanden bei unterdrückter Harnsekretion durch Blutdrucksenkung 20—22% im Blut bei einer dreifach größeren Ausgangsmenge, — also ganz ähnliche Werte. Bemerkenswert ist, daß der im Blut verbleibende Rest von 15% etwa den in der ersten Viertelstunde vom Hunde unter normalen Bedingungen ausgeschiedenen Werten entspricht.

Wodurch nun diese Erhöhung des Blutspiegels und ihre auffallende Konstanz gewährleistet wird, ob durch ständigen Rückfluß aus den Geweben und erneute Abgabe an die Gewebe oder aber, ob es sich um einen Ruhezustand, einen Endzustand handelt, das vermögen wir auf Grund unserer Beobachtungen noch nicht zu entscheiden.

Eine fortlaufende Speicherung des Ph. in der *Niere*, wie sie beim narkotisierten Tiere beobachtet wurde (*Bernheim*) und wie man sie mechanisch gedacht, erwarten könnte, findet bei Ureterenunterbindung

nicht statt. Der Farbstoffgehalt der Nieren ist in allen Versuchen bemerkenswert gleichmäßig niedrig. Man könnte daran denken, daß eine gewisse Nierenschädigung durch die Unterbindung mit sekundärer Stauung vom Nierenbecken her gesetzt wird, so daß das Speicherungsvermögen der Niere Einbuße erlitten hat. Ein Vergleich des Nierenfarbstoffgehaltes nach 24 Stunden bzw. 48 Stunden-Versuchen zeigt in der Tat, daß die Werte nach 24 stündiger Ureterenunterbindung durchschnittlich nahezu um die Hälfte höher sind als die nach 48 stündiger Unterbindung. Es finden sich nach 24 Stunden 4,8 mg = 4,7 mg% und nach 48 Stunden 3,3 mg = 2,8 mg% Ph. in beiden Nieren im Durchschnitt, ein Unterschied, der konstant ist und wohl nur durch zunehmende Schädigung der Speicherungsfähigkeit infolge der langanhaltenden Urinstauung erklärt werden kann. Die Farbstoffausscheidung in das Nierenbecken ist geringfügig, sie kann in gleicher Weise für eine Schädigung der Nieren sprechen. Doch müßte zuvor die Frage der Rückresorptionsmöglichkeit aus dem Nierenbecken geklärt werden. Untersuchungen hierüber sind im Gange. Nur der Versuch 1 und Versuch 5 bilden eine Ausnahme mit höheren Nierenbeckenwerten; eine Erklärung hierfür können wir noch nicht geben. Vielleicht war hier die supponierte Nierenschädigung geringfügiger und die Ausscheidung weniger gestört, vielleicht die Rückresorptionsfähigkeit stärker herabgesetzt.

Die *Leber* nimmt wieder von Anfang an sehr schnell einen größeren Teil des Ph. auf, entsprechend den Mengen, wie sie vom Normalversuch her bekannt sind, aber auffallenderweise nicht mehr. Ein vikariierendes Eintreten der Leber bei Ausfall der Nierenausscheidung durch beschleunigte und vermehrte Speicherung des Farbstoffes bzw. Abgabe an die Galle findet nicht statt. Nur ganz allmählich wie beim Normaltier geht der Farbstoff in die Galle über, erst nach 90 Min. finden sich hier größere Mengen, während gleichzeitig eine gewisse Abnahme der Leberwerte schon festzustellen ist. Aus Leber- und Gallenblase fließt die Galle in den Darm, der stets Spuren oder kleine Mengen Farbstoff enthält. Im Versuch 6, drei Stunden nach der Injektion, fand sich eine große Menge farbstoffgesättigter Galle im Darm, die Gallenblase selbst war leer, und nach $4^3/_4$ Stunden im Versuch 3 war weder in der Gallenblase noch im Darm eine nennenswerte Ph.-Menge aufzufinden. So wird sich der Körper schließlich eines Teiles des Farbstoffes bei Verschluß des Nierenweges in langsamem Tempo durch das Gallensystem entledigen, um ihn an den Darm abzugeben und hier der Zerstörung anheimfallen zu lassen, wie Versuch 3 nachdrücklichst lehrte. Im Versuch 3 erfolgte die Tötung des Tieres erst $4^3/_4$ Stunden nach der Injektion, es ließen sich hier nur noch 1% Farbstoff in der Galle nachweisen, während sich bei den nach kürzerer Versuchszeit getöteten Tieren 10—19% des injizierten Ph. nachweisen ließen. Im Dickdarm bzw. in den Faeces fan-

den sich nie nachweisbare Mengen Farbstoff. Auch die Beobachtung, daß nach rectaler Farbstoffzufuhr sich nur Bruchteile im Urin und in den Faeces wiederfanden, weist auf die leichte Zerstörbarkeit des Ph. im Dickdarm hin. Die Menge des an Leber und Galle abgegebenen Farbstoffes ist, wie schon gesagt, nicht größer als beim Normaltier; beim Normaltier *muß* ein Teil dieses Farbstoffs wieder ins Blut gelangen, wie die Ausscheidung durch den Urin erweist. Ob es dieser Teil ist, der die Erhöhung des Blutspiegels bei Ureterenunterbindung bedingt, wäre zu überlegen, aber er allein kann diese Erhöhung nicht bedingen, da sie schon zu einer Zeit vorhanden ist, wo besonders die Galle erst anfängt größere Mengen Farbstoffs aufzunehmen.

Ähnlich wie beim gesunden Tier spielt auch in dieser Versuchsreihe die *Haut* und das *Fettgewebe* als größeres Speicherungsdepot eine Rolle. Fanden sich doch bis zu 11,7% in der Haut. Aus äußeren Gründen wurde dieses Organ nicht in allen Fällen untersucht. Beim Normaltier sahen wir eine deutliche Anreicherung von Farbstoff in der Haut im Verlauf der zweiten Viertelstunde, die ihren Höhepunkt erst nach einer Stunde erreichte. Ganz anders hier. Schon nach 5 Min. zeigen sich deutliche Spuren Ph. in der Haut, bereits nach 15 Min. ist ein Wert erreicht, der beim Normaltier als Höchstwert erst nach 1 Stunde erreicht war. Dieser Wert findet sich auch nach $4^3/_4$ Stunden noch in der Haut, so daß auch diese Versuchsreihe wiederum den Beweis erbringt, daß die Haut in hohem Maße befähigt ist, für längere Zeit, und sofern es erforderlich ist, schnell das Ph. zu speichern. Auf die Schwierigkeit in der Beurteilung der quantitativen Speicherung im Fettgewebe haben wir schon in der vorhergehenden Mitteilung hingewiesen. Immerhin läßt sich soviel sagen, auch das Fettgewebe zeigt ähnlich wie die Haut eine deutlich gesteigerte Speicherungstendenz. Beim Normaltier fanden sich nach 5 Minuten 0,057 mg% im Fettgewebe als Höchstwert, bei Nierensperre steigt dieser Wert auf über das Doppelte, auf 0,13 mg%, und beträgt nach $4^3/_4$ Stunden immer noch 0,1 mg%, also weit mehr als der Höchstwert beim Normaltier. Irgendwelche Schlüsse hinsichtlich der im Fettgewebe gespeicherten Farbstoffmenge möchten wir aus diesen Zahlen nicht ziehen. Gering ist dagegen die Beteiligung der *Muskulatur*. Wir konnten auch in dieser Versuchsreihe stets nur Spuren von Ph. im Muskel nachweisen. *Marshall* und *Vickers* fanden, allerdings unter ganz anderen Versuchsbedingungen (Halsmarkdurchschneidung) 18—30% im Muskel bei Zufuhr einer 3fach größeren Menge Farbstoff. Die mit der Halsmarkdurchschneidung verbundene Blutdruckherabsetzung hat offenbar die Verteilungskurve dieser Versuche entscheidend beeinflußt.

Bemerkenswert ist die Konstanz in allen Versuchen. Nach etwa 15 Min. ist schon ein Ruhezustand erreicht, der sich in gleicher Weise

immer wieder verfolgen und nur hinsichtlich der Ausscheidung auf dem Leber-Gallenwege eine Änderung erkennen läßt (durch steigende Gallenwerte und langsames Absinken der Leberwerte). Trotz dieser Abgabe des Ph. an die Galle tritt in den übrigen untersuchten Organen oder im Blut keine größere Änderung im Gesamtfarbstoffgehalt auf. Ein Blick auf die beigegebenen Kurven zeigt, mit welcher hartnäckigen Konstanz die Organwerte sich immer wieder gleichen. Diese Beobachtung scheint wiederum dafür zu sprechen, daß es Prädilektionsstellen, bestimmte Depots, gibt, die den Farbstoff retinieren, im Gegensatz zu den übrigen Geweben, die — man könnte sagen — unbeteiligt sind, d. h. keine Speicherungsfähigkeit besitzen und den Farbstoff sehr schnell wieder abzugeben suchen. Als solche bevorzugte Stellen haben sich auch in dieser Versuchsreihe wie bei den Normalversuchen wieder Niere, Leber und sehr deutlich auch die Haut gezeigt. Ganz anders das Blut, das unter dem Zwang des Abschlusses der natürlichen Abflußwege ständig eine größere Menge Ph. mit sich führt. Nennenswerte Unterschiede wiesen die Versuche mit 24stündiger bzw. 48 stündiger Unterbindungsdauer nur hinsichtlich der Nierenspeicherungsfähigkeit auf, diese wird deutlich kleiner bei 48 stündiger Unterbindungsdauer, wie oben ausgeführt.

Die doppelseitige *Exstirpation beider Nieren* brachte nach einigen Richtungen wesentliche Ergänzungen.

Versuch 7. Hund, 16 kg. Doppelseitige Exstirpation beider Nieren. Nach 24 Stunden Tier noch recht munter, Wunde reizlos. Injektion von 60 mg Phenolphthalein; Tötung nach 1 Stunde.

Blut nach 5 Min.	19,87 mg	Gesamtgehalt
„ „ 15 „	15,46 „	„
„ „ 30 „	11,04 „	„
„ „ 45 „	9,72 „	„
„ „ 60 „	7,17 „	„
Leber	9,59 „	„
Galle	14,40 „	„
Lunge	2,75 „	„
Mesenterialfett	0,90 „	„
Liquor, Mageninhalt	negativ	
Gesamtergebnis	34,82 mg = 58%.	

Hier nehmen *Leber* und *Galle* den Hauptanteil vom Farbstoff auf. Sie zusammen enthalten allein 39,9% des gesamten injizierten Farbstoffs. Auffallend war, daß der Blutspiegel nicht höher war als bei der einfachen Ureterenunterbindung. Wohin geht nun der große Teil des Farbstoffs, der sonst der Nieren-Speicherung und -Ausscheidung anheimfiel? Hier könnte das große *Speicherungsvermögen der Haut* und des *Fettgewebes* zur Geltung kommen. *Das mesenteriale Fettgewebe* enthielt nicht weniger als *0,9 mg%*. Die Haut wurde aus äußeren Gründen nicht untersucht,

doch dürfen wir in Analogie zu anderen Versuchen annehmen, daß sie weit mehr Farbstoff noch aufgenommen hatte als das Fettgewebe. Lehrten doch die angeführten Versuche, daß das Speicherungsvermögen der Haut das des Fettgewebes um das 2- bis 3fache übertrifft.

Wie wenig im Gegensatz zu diesen tiefgreifenden Eingriffen eine *kurzdauernde Urinstauung bei Ureterenunterbindung den Ablauf* des natürlichen Geschehens zu hindern vermag, zeigen folgende Versuche. Bei diesen Versuchen lag folgender Gedankengang zugrunde: bei unterbundenen Ureteren muß zunächst ein Abfluß und jene uns schon bekannte Verteilung des Farbstoffes im Organismus eintreten. Wie aber verhält sich der Organismus nach plötzlicher Beseitigung des Hindernisses? Strömen die in den anderen Organen deponierten Farbstoffmengen ins Blut zurück, so daß dessen Spiegel ansteigt, und wie verhält sich die Urinsekretion dazu?

Wir klemmten in Äthernarkose beide Ureteren oberhalb der Blase ab, injizierten 1 Stunde bzw. 40 Minuten später, nachdem der Hund sich wieder ganz aus der Narkose erholt hatte, 60 mg Ph., entnahmen in den üblichen Abständen Blut, gaben dann nach 30 Minuten den Ureterenweg durch Abnahme der Klemmen wieder frei und verfolgten die Ausscheidung noch $^1/_2$ Stunde. Tötung 60 Minuten nach der Injektion.

Versuch 8. Hündin, 11 kg.

Blut während der Sperre nach	5 Min. . . .	18,27 mg	Gesamtgehalt
,, ,, ,, ,, ,,	15 ,, . . .	12,60 ,,	,,
,, ,, ,, ,, ,,	30 ,, . . .	10,10 ,,	,,
,, nach ,, ,, ,,	45 ,, . . .	2,95 ,,	,,
,, ,, ,, ,, ,,	60 ,, . . .	3,24 ,,	,,

Urin nach 45 Min. 11,95 mg, nach 60 Min. . . 22,20 mg, Sa. 34,15 mg

Leber	1,15 ,,	Haut	4,75 ,,	Gesamtgehalt
Galle	12,10 ,,	Lunge	0,43 ,,	,,
Nieren	1,74 ,,			

Gesamtwiedergewonnene Menge . . . . . . 57,56 ,, = 95,5%.

Versuch 9. Hündin, 17 kg.

Blut während der Sperre nach	5 Min. . . .	37,63 mg	Gesamtgehalt
,, ,, ,, ,, ,,	15 ,, . . .	8,23 ,,	,,
,, ,, ,, ,, ,,	30 ,, . . .	8,23 ,,	,,
,, nach ,, ,, ,,	45 ,, . . .	3,76 ,,	,,
,, ,, ,, ,, ,,	60 ,, . . .	3,76 ,,	,,

Urin nach 45 Min. 18,75 mg, nach 60 Min. . . 10,93 mg, Sa. 29,68 mg

Leber	2,87 ,,	Haut	5,24 ,,	Gesamtgehalt
Galle	5,68 ,,	Fettgewebe . .		
Nieren	1,71 ,,	100 g . . .	0,20 ,,	,,

Gesamtwiedergewonnene Menge . . . . . . 49,14 ,, = 81,90%.

Die beiden Versuche zeigen zunächst hinsichtlich des Blutes eine deutliche Stauung des Farbstoffes während der Ureterenunterbindung

in der ersten halben Stunde, die ganz analog ist derjenigen, die wir nach länger dauernder Ureterenunterbindung kennen gelernt hatten. Daraus geht mit Sicherheit hervor, daß es nicht eine Schädigung der Niere ist, welche zur Erzeugung dieser Stauung erforderlich ist; denn von einer Schädigung der Nieren kann bei diesen Versuchen keine Rede sein, wie die nachfolgende gute Diurese in der zweiten halben Stunde beweist. Die einfache Verlegung des Nierenabflusses genügt also, um diese Blutstauung hervorzurufen, und zwar schon nach so erstaunlich kurzer Zeit wie 40—60 Min. Sperre.

Die Versuche zeigen weiter übereinstimmend, daß nach Freigabe der Ureteren sofort sehr gute Diurese mit sehr starker Farbstoffausscheidung einsetzt. Binnen 30 Min. nach Lösung der Sperre sind in dem einen Fall (Versuch 8) erheblich mehr als 50% des Farbstoffes im Urin ausgeschieden, im anderen (Versuch 9) rund 50%, also in beiden Fällen eine Menge, welche die Ausscheidung beim Normaltier (erst nach 1 Stunde 50%) binnen der ersten halben Stunde erheblich übertrifft. Von einem gleichzeitigen Anstieg des Blutgehaltes dabei ist aber keine Rede, vielmehr sinkt in beiden Versuchen der Farbstoffgehalt im Blut, der anfangs wie bei länger dauernder Ureterenunterbindung erhöht war, binnen der ersten 15 Min. nach der Freigabe des Ureterenweges rapide ab bei gleichzeitigem starken Ansteigen der Farbstoffausscheidung im Urin. Selbst wenn man annimmt, daß eine gewisse Aufspeicherung in der Niere und im Nierenbecken stattgefunden hätte, kann sie nicht so groß sein, um diese überraschend große Farbstoffausscheidung im Urin innerhalb der ersten halben Stunde zu erklären. Es muß also, ohne daß der Blutspiegel das verrät, eine rapide Rückwanderung des Farbstoffes aus dem Körper stattgefunden haben.

Dementsprechend enthalten die Organe auch nur noch Reste von Farbstoff; auch hier tritt wieder die Wichtigkeit der Haut als Speicherungs- und Entlastungsorgan für die Nieren deutlich zutage. Ebenso zeigt das Fettgewebe mit 0,2 mg% gegenüber den Normalversuchen wieder eine gesteigerte Speicherungstendenz.

Die Erfahrungen der Abwanderung eines Teils des Farbstoffs nach der Galle veranlaßten uns, noch Versuche mit *Choledochus- und Cysticusunterbindung* zu machen, um durch diese Abflußbehinderung des Farbstoffs auf dem Gallenwege einen tieferen Einblick zu gewinnen in die Bedeutung der Leber als Zwischenausscheidungsorgan.

Versuch 10. Hündin, 17 kg. 24 Stunden nach Choledochusunterbindung Injektion von 60 mg Ph.

Blut 10 Minuten nach der Injektion	15,88 mg	Gesamtgehalt
„ 30 „ „ „ „	3,88 „	„

	Einzelmenge	Additiv	Additive Normalwerte
Urin nach 5 Minuten	2,43 mg	—	3,75 mg
„ „ 15 „	8,48 „	10,91 mg	10,17 „
„ „ 30 „	13,50 „	24,41 „	24,40 „
„ „ 60 „	15,40 „	39,81 „	30,00 „
„ „ 2 Stunden	14,04 „	53,85 „	45,00 „
„ „ 3 „	3,14 „	56,99 „	—
„ „ 4 „	2,24 „	59,23 „	—

Darm ohne galligen Inhalt, sämtliche Organe frei von Farbstoff (Leber, Niere Darm)
Gesamt wiedergewonnene Menge Ph. 59,23 mg = 99%.

Durch *Choledochusunterbindung* gelang es, eine sehr deutliche *Beschleunigung* der Ausscheidung durch die Nieren zu erzielen. In der ersten halben Stunde waren 65%, nach 2 Stunden bereits 90% ausgeschieden. Nach unseren sonstigen Untersuchungen werden in der ersten Stunde nicht über 50%, nach $1^1/_2$ Stunden nicht über 60% durch den Urin ausgeschieden. — Der Ausfall der Ausscheidung durch die Leber und der teilweise Ausfall der Speicherungsfähigkeit dieses Organs infolge Gallenrückstauung zogen also eine gesteigerte Ausscheidung durch den Urin nach sich. Praktisch war der Körper nach 4 Stunden frei von jedem Farbstoff, Leber und Nieren enthielten keine Spur mehr. Das erscheint als Beweis für die Zusammenarbeit von Leber und Niere, und als Beweis für die Entlastung, die die Niere durch die Tätigkeit der Leber erfahren kann; über eine in gleicher Richtung gehende Beobachtung hatten wir in der 6. Mitteilung berichten können, bei einem an Lebercirrhose erkrankten Mann. Auch er schied überstürzt den Farbstoff aus: in der ersten Stunde schon über 80% (S. 661). Es sei an die sehr interessanten, ähnliches besagenden Untersuchungen *Snappers*[1] über Zusammenarbeit von Leber und Niere bei acidotischen Diabetikern erinnert.

Ein *Überblick über die gesamte Versuchsreihe unter geänderten Bedingungen* (Ureterenunterbindung, Nierenexstirpation) zeigt ein gut in sich geschlossenes Bild. Der in die Blutbahn injizierte Farbstoff verschwindet sehr schnell bis auf einen Rest von etwa 15% im Gewebe. Eine größere Konzentration von Ph. findet sofort in Leber und Niere statt (15—20%). Der Restfarbstoff verteilt sich zunächst, sehr viel früher als beim Normaltier, auf alle übrigen Organe. Schon im Verlauf der ersten Viertelstunde wird dann wieder in den Reservedepots der Haut und des Fettes, neben Leber mit Gallenblaseninhalt, Farbstoff aufgespeichert. Die Niere erreicht ihren Höchstwert schon nach 5 Min. und behält ihn bei, ohne nennenswerte Änderung, ganz im Gegensatz zu der großen Speicherungsfähigkeit während der Narkose, wo ein stetiger Anstieg der Nierenwerte während der ersten halben Stunde beobachtet wurde. Aber auch die übrigen Gewebe behalten den größten

[1] Referat Berliner medizinische Gesellschaft 1927.

Teil ihres Farbstoffs, da ja die Möglichkeit zu nennenswerter Ausscheidung genommen ist, mit Ausnahme der beschränkten Ausscheidungsmöglichkeit durch das Gallensystem und der Speicherungsmöglichkeit in der Haut, ist nirgendwo ein vikariierendes Eintreten für die Nierenausscheidung beobachtet worden. Auf die Haut als Sammelorgan wird durch die Versuche nachdrücklich hingewiesen. *Drei Sammelstellen: Leber einschließlich Galle, sowie Niere und Haut.* Besonders bemerkenswert ist eine *ständige Retention des Farbstoffs im Blut* infolge der Nierenausscheidungssperre. Sie findet sich beim nierenkranken Menschen in ähnlicher Weise, wie wir später zeigen werden.

Die Retention des Farbstoffes im Blut tritt auch bei *kurzdauernder* Nierensperre ohne Nierenschädigung ein, auch die allmähliche Ausscheidung eines gewissen Teiles des Farbstoffes durch die Gallenwege bleibt ohne Einfluß auf den Blutspiegel. *Freigabe* der Sperre nach kurzem Bestehen *steigert* die Farbstoffausscheidung stark, ohne daß der Blutspiegel ansteigt.

Unterbindung des Choledochus beschleunigt die Farbstoffausscheidung im Urin erheblich; diese Versuche weisen auf die nahen Beziehungen zwischen Leber und Niere auch bei der Ph.-Ausscheidung hin.

Der Gesamtablauf bei Nierensperre entspricht mit Ausnahme der Blutstauung weitgehend dem Normalgeschehen. Schon nach 15-Min. Harnsperre ist ein Verteilungsmodus erreicht, der sich lange Zeit konstant erhält. Tiefgreifende Veränderungen hinsichtlich der Verteilung und Speicherung des Farbstoffs konnten also durch die toxischen Schädigungen, wie sie die langdauernde Ureterenunterbindung nach sich zieht, nicht beobachtet werden, im Gegensatz zu den entsprechenden Feststellungen an Wasser und Kochsalz. Es sind demnach andersartige Faktoren, welche die Verteilung und Ausscheidung des untersuchten Farbstoffes bestimmen.

Literatur siehe VI. Mitteilung.

Die Arbeiterkost auf Spitzbergen und durch sie bedingte Gesundheitsstörungen.

Von
Stadtarzt Dr. med. **Otto Abs**, Essen,
früher Werkarzt der holländischen Kohlengruben in Barendsburg-Spitzbergen.

Mit 4 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 22. März 1928.*)

Die Inselgruppe Spitzbergen liegt ungefähr auf dem halben Wege von der nordnorwegischen Küste zum Nordpol. Ureinwohner hat es auf diesen Inseln nicht gegeben, aber bald nach ihrer im Jahre 1596 erfolgten Entdeckung durch die Holländer *Barends* und *Heemskerk* entstanden dort oben infolge des lohnenden Walfischfanges die ersten menschlichen Niederlassungen. Allerdings haben die Walfischfänger diese immer nur in den Sommermonaten bewohnt, für den Winter blieben höchstens einige Wachleute dort zurück. Diese Überwinterer hatten regelmäßig unter dem Skorbut zu leiden und sind sehr oft an dieser Krankheit zugrunde gegangen. Nach dem Verschwinden des Wales aus den Spitzbergengewässern sind diese Siedlungen langsam verfallen.

Seither wurde Spitzbergen nur noch von Pelzjägern zeitweise bewohnt. Um die wertvollen Winterfelle erbeuten zu können, langten diese Jagdexpeditionen meistens in jedem Herbst in Spitzbergen an und blieben bis zum nächsten Frühling dort oben. Auch unter ihnen forderte der Skorbut alljährlich seine Opfer, wie uns *Holmsen*[1] berichtet. Auch heute noch wird dort oben die Pelztierjagd betrieben, doch beträgt die Zahl dieser Jäger nur noch einige 20 Mann pro Jahr. Skorbutfälle sind selten geworden, aber kommen immer noch vor.

Zu einer regelrechten Ansiedlung von Menschen kam es auf Spitzbergen erst in den letzten Jahren vor dem Kriege infolge des Abbaues der dortigen Kohlenfelder. Auch nach dem Kriege versprachen diese Kohlengruben den Fachleuten trotz des Kohlenüberangebotes auf dem Weltmarkte noch Gewinn, da die Abbauverhältnisse sehr günstig sind und Norwegen sowie das nördliche Rußland sehr nahe liegen, zwei aussichtsreiche Absatzgebiete, die selber keine Kohle produzieren und von den anderen Kohlenzentren ungleich weiter entfernt liegen (*Hoel*[2],

Klees[3]). Während die anderen Kohlengruben hauptsächlich mit Skandinaviern arbeiteten, beschäftigte die Nederlandsche Spitzbergen-Compagnie, die seit 1921 zwei tertiäre Flöze bei Barendsburg am Green Harbour Fjord abbaut, größtenteils deutsche Arbeiter. Skorbutfälle sind bei den Überwinterern der Kohlengesellschaften bisher nicht vorgekommen, doch sind den dortigen Ärzten alljährlich regelmäßig wiederauftretende Störungen von seiten des Magen-Darmtraktusses aufgefallen, deren Deutung meines Wissens bisher nicht versucht ist. Zur



Abb. 1. Barendsburg von NO mit Green Harbour Fjord Juli 1925. (Photographie J. Voss.)

Klärung dieser Frage bin ich der Zusammensetzung der Nahrung für die Arbeiter der genannten holländischen Gesellschaft nachgegangen.

Da Spitzbergen selber keine Lebensmittel produziert, muß alles, was zur menschlichen Nahrung gehört, importiert werden. Diese Lebensmitteleinfuhr ist aber im allgemeinen nur in der Zeit von Mitte April bis Anfang Oktober möglich, da in den anderen Monaten die Eis- und Lichtverhältnisse die Schiffahrt verbieten. Die Folge davon ist, daß man für einen großen Teil des Jahres auf Nahrungsmittel angewiesen ist, die lange auf Spitzbergen eingelagert sind. Da nun aber eine Reihe von Lebensmitteln in frischem Zustande nicht lange haltbar ist oder wenigstens bedeutende Abfälle durch Eintrocknen oder Fäulnis ergibt, verwendet man dafür konservierte Präparate. In dem weit ausgedehn-

ten Verbrauch an Konserven bzw. in der Verwendung längere Zeit eingelagerter Lebensmittel liegt der bedeutsamste Unterschied in der Ernährung auf Spitzbergen gegenüber der in niederen Breiten. V n vornherin läßt sich vermuten, daß hierin auch die Ursache für die genannten Störungen liegt. Da nun aber nach *Funk*[4] und anderen sowohl die Konservierung wie auch die Lagerung der Lebensmittel ihren Gehalt an Vitamin C herabsetzt, schien es mir naheliegend, daß hier ein zu geringes Angebot an Vitamin C in der Nahrung vorliege.

In Verfolg dieser Gedankengänge bestimmte ich die Lagerzeiten der Vitamin-C-Träger und die Kopftagesrationen unserer Arbeiter mit Hilfe der kaufmännischen Proviantabrechnungen unserer Gesellschaft. Im folgenden berichte ich über die Ergebnisse dieser Untersuchungen, ihnen schließt sich die Beschreibung und die Beurteilung der genannten Störungen an.

Bei der Begutachtung der Nahrung, soweit sie nicht die Vitaminfrage betraf, hielt ich mich im wesentlichen an die Arbeit von *Kestner* und *Knipping*[5].

I. Allgemeines.

Unsere Arbeiter in Barendsburg — es handelte sich hauptsächlich um Deutsche, meist aus dem rheinisch-westfälischen Industriegebiet, und um Norweger aus dem nördlichen Norwegen, wozu für die Sommermonate noch Holländer für den Tagesbetrieb kamen — nahmen ihre Mahlzeiten gemeinsam in der Arbeitermesse zu folgenden Tageszeiten ein:

Morgenkaffee 5 Uhr 45 Min.: Brot mit Margarine und Kaffee.

Frühstück 9 Uhr: Hafergrütze, Graupen usw. als Brei zubereitet, daneben Brot mit Margarine und Aufschnitt, Kaffee.

Mittag 1 Uhr: Suppe, Fleisch bzw. Fisch, Gemüse, Kartoffeln (öfter zusammengekocht), Backobst oder Früchte oder Pudding.

Kaffee 5 Uhr: Brot mit Margarine, Marmelade oder Sirup, Kaffee.

Abendbrot 7 Uhr: Brot mit Margarine, Aufschnitt oder warmes Essen (zuweilen aus Resten vom Mittag), Kaffee oder Tee.

Als im Juni 1925 unsere Arbeitermesse abbrannte, mußte wegen der beschränkten Küchenverhältnisse der Nachmittagskaffee ausfallen, dafür wurde die Abendmahlzeit auf 6 Uhr verlegt.

Um den verschiedenen Geschmacksrichtungen der einzelnen Nationen entgegenzukommen, hatten wir nationsweise getrennte Küchen bis zu dem erwähnten Brande.

Wie bei jeder Massenspeisung gab es auch bei uns gelegentlich Klagen über das Essen. Eine Begründung für diese Klagen lag, was die Güte der Lebensmittel anbetraf, nie vor, auch ihre Zubereitung war gut.

Die Nahrungsmittel waren zum größten Teil in einem zweistöckigen Hause der auf Spitzbergen üblichen Bauart (Holzbau mit doppelten Bretterwänden und dazwischenliegender Luft- und Pappeisolierung) untergebracht. Die Lagerräume waren schon für den Sommer zu klein, um die Lebensmittel übersichtlich lagern zu können, noch viel mehr aber für die Lagerung der ungleich größeren Wintermengen. Die unausbleibliche Folge davon war, daß gelegentlich neuangekommener Proviant vor Verbrauch der alten Bestände ausgegeben wurde. Im unteren Stock

des Magazins lagerten alle Nahrungsmittel, denen nach allgemeiner Auffassung der Frost nicht schadet. Die obere Etage wurde im Winter durch große eiserne Öfen geheizt. Eine gleichmäßige Temperatur der geheizten Lagerräume ließ sich natürlich durch diese Heizung nicht erreichen; nach meinen Beobachtungen betrugen die Temperaturschwankungen bis zu 10°; jedenfalls sind aber unsere Lebensmittel in der Berichtszeit nur einmal und zwar im Winter 1925 durch eine Ungeschicklichkeit des Proviantmeisters gefroren.

Die Kartoffeln lagerten in zwei großen zentral geheizten Kellern unter der Arbeitermesse in einer Schichthöhe von 1,50 m in großen, den ganzen Raum einnehmenden Lattenverschlägen, deren Boden gut 10 cm vom Fußboden entfernt lag. Die Temperatur wurde möglichst auf + 4° gehalten; auch waren täglich 2 Mann mit der systematischen Durchlese der Kartoffeln auf etwa vorhandene faule beschäftigt. Eine bessere Unterbringung war unter Spitzberger Verhältnissen wohl kaum möglich, aber auch so blieben Schäden an den Kartoffeln nicht aus, wie wir später sehen werden.

Im Winter 1923—1924 kam das frische Rindfleisch aus Tromsö (Norwegen); jedes halbe, ausgeschlachtete Tier war in Sackleinwand in einem Holzlattenkäfig verpackt. Gleich nach der Ankunft in Barendsburg wurde alles Fett herausgeschnitten und das Fleisch mit Salzwasser gut abgewaschen, um dann in einem in den Berg getriebenen Stollen aufgehängt zu werden. Die Temperatur dieses Stollens entsprach der der Außenluft. Im allgemeinen war das Fleisch also gefroren, doch trat durch die Wetterstürze ein teilweises Auftauen ein. Der Verlust durch Austrocknung war sehr groß, er betrug gegen Ende des Winters bis zu 50%, selbst im dicken Fleisch der Hinterviertel. Auch ließ der Geschmack allmählich zu wünschen übrig, was meiner Meinung nach auf Veränderungen in dem teilweise nicht entfernten Fettgewebe zurückzuführen ist. Da diese Fleischversorgung zu teuer wurde und man in den Vorwintern die Erfahrung gemacht hatte, daß Milchkühe gut überwinterten, entschloß man sich im Sommer 1924 zum Ausbau der Stallungen und führte lebendes Rindvieh zu Schlachtzwecken aus Holland ein. Grünfutter stand auch im Sommer für diese Tiere nicht zur Verfügung. Die Schlachtung erfolgte nach Bedarf, die Fleischbeschau wurde vom Arzt ausgeführt. Bei der kleinen Belegschaft im Winter 1925—1926 wäre die Viehhaltung zu teuer geworden, daher wurde im Herbst 1925 alles Rindvieh abgeschlachtet und das gewonnene Fleisch in einem gut ventilierten Stollen bei einer Temperatur von —2° zum Gefrieren gebracht und aufbewahrt.

In der ganzen Berichtszeit wurden Ferkel aus Holland eingeführt und mit Schrot und Küchenabfällen gefüttert, so standen fast ständig schlachtreife Schweine zur Verfügung.

Die Seefische kamen aus Nordnorwegen in Kisten auf Eis verpackt, sie wurden sofort in Barendsburg auf neues Eis gelegt und in einem nicht gebrauchten Grubenstollen untergebracht, sie hielten sich so namentlich bei leichtem Einsalzen gut.

Das Brot wurde zum größten Teil aus Weizenmehl gebacken, daneben wurde auch Roggenbrot geliefert. Eine moderne Dampfbäckerei stand zur Verfügung. Die Hefe kam aus Holland in großen irdenen Töpfen, sie hielt sich fast den ganzen Winter backfähig, nur gegen Ende des Winters wurde auf Trockenhefe (Florylin) zurückgegriffen.

Die Möglichkeit der Selbstversorgung mit anderen Lebensmitteln als sie von der Gesellschaft geliefert wurden, kam für die Arbeiter praktisch nicht in Frage. In der Kantine standen an Nahrungsmitteln nur Schokolade, Bonbons und Fruchtsaft zu Verkauf.

II. Vitamin-C-Träger.

Unsere Lebensmittel kamen fast durchweg aus Rotterdam, der Seetransport dauerte 10 Tage, berücksichtigen wir noch die Zeit für die Anlieferung und Verladung in Rotterdam, sowie für die Ausladung und Verteilung in Barendsburg, so können wir rechnen, daß sie frühestens nach 14 Tagen zum Konsum kamen. Diese an und für sich kurze Zeitspanne muß für die frischen Gemüse, die wichtigsten Träger des Vitamin C, bedeutungsvoll werden, zumal unsere Schiffe nicht für ihren schonenden Transport besonders eingerichtet sind. Die frischen Gemüse kommen nämlich in Körben bzw. Lattenkäfigen verpackt als Deckladung nach Barendsburg, gegen Sonne, Regen und Seewasser schützt man sie an Bord durch Persenningen. Bei ihrer Ausgabe in Barendsburg zeigte es sich, daß sie teilweise verwelkt sind oder gar zu faulen begonnen haben; der Grad dieser Veränderungen richtet sich natürlich einmal nach der Witterung auf dem Transport und zum anderen nach der Haltbarkeit der Gemüseart. Jedenfalls haben wir bei allen Gemüsen erhebliche Abfälle, Salat und Spinat kam sogar niemals in genießbarem Zustande an. Nun berichten aber *Juckenack*[6], *Umber*[7] und andere, daß mit solchen Veränderungen auch eine Zerstörung der Vitamine und vor allem des empfindlichen C-Stoffes verbunden ist.

Weiter ist zu berücksichtigen, daß die Sendungen im Frühling und im Herbst beim Ausladen dem Frost ausgesetzt sind. Natürlich bemüht man sich die Lebensmittel so schnell als möglich in die geheizten Räume zu bringen, doch kann es vorkommen, daß sie bis zu mehreren Stunden im Freien stehen. Nach dem *Jahrbuch* des Norwegischen meteorologischen Instituts zu Oslo[8] für die Jahre 1924 und 1925 habe ich für diese Termine einige Mitteltemperaturen für Green Harbour berechnet, es ergaben sich:

1923,	24.	bis	30. IX.	im	Mittel	—2,0°
	1.	„	7. X.	„	„	—2,0°
1924,	20.	„	26. IV.	„	„	—8,0°
	9.	„	15. V.	„	„	—2,0°
	21.	„	27. V.	„	„	—1.0°
	24.	„	30. IX.	„	„	—0,5°
	1.	„	7. X.	„	„	—0,5°
1925,	12.	„	18. III.	„	„	—6,0°.

In der Literatur ist über den Einfluß des Frostes auf den Gehalt an Vitamin C fast nichts zu finden, nur *Gralka*[9] berichtet über die Schädigung des Vitamin C in erfrorenen Mohrrüben. Selbst wenn aber dieses Vitamin durch den Frost nicht zerstört wird, so muß man doch mit Verlusten deswegen rechnen, weil durch den Frost die Zellwände zerstört werden und beim späteren Auftauen das wasserlösliche Vitamin C mit dem Zellwasser dadurch Gelegenheit zum Abfließen hat.

Gehen wir nunmehr zur Besprechung der einzelnen Träger des C-Stoffes über, die unseren Arbeitern zur Verfügung standen. Die Tabelle am Schlusse dieser Arbeit bringt für jeden C-Träger seine Spitzbergenlagerzeit für den Verbrauchsmonat und die durchschnittliche Kopftagesmenge. Die Bedeutung des Alters der Nahrungsmittel für ihren quantitativen Vitamin-C-Gehalt ist aus Tierversuchen hinreichend bekannt, doch liegen für die menschliche Ernährung hierüber keine Angaben vor, wie *Funk* bedauernd feststellt. Hier füllen vielleicht meine Angaben über de Spitzbergenlagerzeiten eine nach Lage der Dinge sonst schwer ausfüllbare Lücke insofern aus, als sich daraus unter Berücksichtigung des Erntetermines wenigstens für die wichtigsten C-Träger das Mindestalter errechnen läßt. Bei den Kopftagesrationen sind Abzüge für Abfälle und nicht verzehrte Reste berücksichtigt worden.

Über das wahre Alter des *Weißkohles* können wir keine näheren Angaben machen, da die Erntezeiten für die verschiedenen Arten sich über einen großen Teil des Jahres verteilen. Nur über den im Juni 1924 und im März 1925 verbrauchten Weißkohl können wir sagen, daß er von Spätsorten der vorjährigen Ernte stammen muß und daher mindestens 7 bzw. 4 Monate beim Konsum alt gewesen sein muß. Nun ist aber nach *Schmitt*[10] bekannt, daß der Gehalt der Gemüse an Vitaminen vom Sommer ab rasch abnimmt. Haben wir deswegen den Vitaminwert dieser Spätsorten geringer anzusetzen, so kommt noch hinzu, daß die längere Lagerzeit ebenfalls den Vitaminwert herabsetzt. Im Proviantmagazin wurde der Weißkohl in einem nicht geheizten, aber gegen Frost einigermaßen sicheren Innenraum frei schwebend am Strunk aufgehängt aufbewahrt. Die äußeren Blätter sind schnell verwelkt, der Abfall war erheblich größer als er zur gleichen Jahreszeit in Europa zu sein pflegt, so daß im Dezember die vorhandenen Vorräte aufgebraucht werden mußten, um nicht zu große Verluste zu haben. Auch dieser Trocknungsprozeß ist für das Vitamin C von Bedeutung: *Gralka* sagt ausdrücklich, daß jeder Trocknungsprozeß für das Vitamin C schädlich ist, auch *Juckenack* schreibt, daß Vitamin C beim Trocknen an der Luft bald seine Wirkung verliert, dagegen wird es nach *Schmitt* nur bei Trocknung auf heißem Wege zerstört. Schließlich haben wir noch die Verluste bei der Zubereitung in Rechnung zu setzen: schon allein durch das Abbrühen und Weggießen des Brühwassers sind die Verluste groß; *Miler* und *Whippy* (zit. nach *Funk*) geben die Verluste an Vitamin D unter derselben Behandlungsart zu 30—70% an, bei der geringen Hitzebeständigkeit des Vitamin C müssen wir den hierdurch bedingten Verlust also mindestens ebenso groß ansetzen. Dazu kommt aber noch das Kochen in Wasser, *Kestner* und *Knipping* geben den Verlust bei einer Temperatureinwirkung von 100° für 20 Minuten auf 80% des ursprünglichen Gehaltes im Kohl an, *Eddy*, *Shellow* und *Pease* (*Funk*) berichten ein Sinken der C-Aktivität im Kohl bei 45 bis 90 Minuten langem Kochen in offenen Gefäßen um 90%, und *Salle* und *Rosenberg*[11] beobachteten nur eine geringe Heilwirkung des 30—60 Minuten gekochten Weißkohles auf den menschlichen Skorbut.

Kartoffeln standen in allen Berichtsmonaten in einer durchschnittlichen Menge von 500 g zur Verfügung. Die Kartoffelversorgung ist eins der schwierigsten Probleme für die Spitzbergengesellschaften: im September stehen nämlich, namentlich in nassen Jahren, noch nicht die nötigen großen Mengen an Dauerkartoffeln für den Winterbedarf zur Verfüguug. Daher müssen wir im Winter teilweise Frühkartoffeln gebrauchen. Die im Mai 1924 und 1925 konsumierten Kartoffeln waren ebenso wie die vom Juni und teilweise Juli 1924 Dauerkartoffeln alter Ernte. Im Juli und August 1924, wie im Juni bis September 1925 wurden Maltakartoffeln verbraucht. Wie lange in den Winter hinein Frühkartoffeln zum Konsum kamen, ließ sich leider nicht mehr feststellen. Über Unterschiede im Vitamingehalt der einzelnen Kartoffelsorten habe ich nichts in der Literatur gefunden, allgemein bekannt ist aber, daß die Frühkartoffeln sich weniger gut halten, sie trocknen schneller aus und faulen auch leichter. Wie schon gesagt, hatten wir im Winter trotz der für Spitzbergenverhältnisse sehr günstigen Lagerräume erhebliche Abfälle bei den Kartoffeln, auch ist zu beobachten, daß die Kartoffeln oben Mitte Dezember zu keimen anfingen, womit nach *Kestner* und *Knipping* eine Wanderung der Vitamine in die Keime verbunden ist. Trotz der sorgfältigen Auslese fanden sich viele angefault und die Frühsorten oft geschrumpft. *Umber* betont die Empfindlichkeit des Vitamin C gegen Austrocknen und spricht alten sowie verdorbenen Kartoffeln die Vitamine ab. *Salle* und *Rosenberg* fanden, daß vorjährige Kartoffeln im April sich als unbrauchbar zur Skorbutheilung erwiesen, bei ihrer Anwendung blieb der Skorbut höchstens stationär. Die Leute erhielten

die Kartoffeln meistens als Salzkartoffeln, nur ganz selten in der Schale gekocht, übrigbleibende Reste vom Mittag wurden abends gebraten gegeben. *Hill* (*Funk*) gibt den Verlust an allen wasserlöslichen Stoffen beim Kochen zu 70% an, bei Salzzusatz zum Kochwasser ist der Verlust nach *Berg* und *Vogel*[12] noch größer. Die Versuche von *Griebel* und *Miermeister* ergaben nach *Faßbender*[13] allerdings, daß die größten Verluste an Mineralstoffen beim Kochen geschälter Kartoffeln ohne Salzzusatz entstanden.

Infolge des Brandes der Arbeitermesse konnten im Winter 1925—1926 die Kartoffeln nur behelfsmäßig in leeren Zimmern einer zentral geheizten Arbeiterbaracke untergebracht werden. Versehentlich war die Heizung auf warm gestellt worden, die Folge war, daß schon Ausgang Oktober ungefähr ein Drittel des Vorrates als verfault weggeworfen werden mußte. Ab Dezember hatten wir damals 50% Abfälle.

Zwiebeln kamen ebenfalls in jedem Berichtsmonat zum Verbrauch. Es handelte sich um großknollige Sorten, sie wurden frostfrei in Körben bzw. offenen Kisten aufbewahrt. Die im September 1924 verbrauchten waren im Mai in Spitzbergen eingetroffen, stammten also aus späten Arten der vorjährigen Ernte. Auch bei den Zwiebeln ist zu berücksichtigen, daß sie ab Wintermitte keimten. *Salle* und *Rosenberg* rühmen ihren C-Gehalt, nach *Shorten* und *Ray* (*Funk*) scheint das C-Vitamin in ihnen gegen Eintrocknung widerstandsfähig zu sein; jedenfalls beobachteten sie sein Erhaltensein bei Sonnentrocknung. Nach *Kestner* und *Knipping* wird in Zwiebeln das Vitamin auch durch Kochen nicht zerstört. Ein Teil der gereichten Zwiebelmenge wurde roh genossen in einer Essiglösung zu sauer eingelegten Heringen. Nach *Juckenack* werden die Vitamine durch die Zubereitung mit Essig nicht zerstört. *Weitzel*[14] berichtet dasselbe. Ich habe noch zu erwähnen, daß die Leute oben Zwiebeln gern aßen, manch einer erzählte mir, daß er sich über sein Verlangen nach Zwiebeln wundere, da er zu Hause sie nie gegessen habe.

Der C-Gehalt des *Rhabarbers* ist nach *Funk* gut, allerdings sahen *Nassau* und *Meyer*[15] keine Heilwirkung von ihm bei kindlichem Skorbut.

Apfelsinen und *Äpfel* sind die einzigen C-Träger, die unseren Arbeitern in rohem Zustande zur Verfügung standen. Die Apfelsinen sind ein sehr wertvoller C-Träger, allerdings bekamen unsere Leute sie nur in 4 Monaten, und zwar kamen in 2 Monaten je 1 Stück und in den anderen beiden Monaten 2 bzw. 8 Stück auf den Kopf. Der Vitamingehalt der Äpfel ist nach *Vogt*[16] nur gering, unsere Leute bekamen ganz verschiedene Sorten, z. T. stammten sie aus Kalifornien. Schon im Dezember waren die Abfälle bedeutend.

Der *Blumenkohl* enthält nach *Berg* und *Vogel* geringe Mengen von Vitamin C, durch die Zubereitung (Abbrühen und Kochen) müssen sie noch geringer geworden sein, auch ist abgesehen von den geringen gereichten Mengen — nur in 3 Monaten je eine Mahlzeit — zu berücksichtigen, daß der Blumenkohl unter dem Transport sehr litt.

Die *Gurken* enthalten nach *Weitzel* viel Vitamin C. Sie wurden zu Gurkensalat verarbeitet; wie schon erwähnt, tritt bei den in den Nahrungsmitteln gebräuchlichen Konzentrationen des Essigs keine Schädigung des Vitamin C ein.

Frische *Schneidebohnen* bekamen die Leute nur in 2 Monaten und zwar jedesmal nur eine Mahlzeit. Nach *Weitzel* ist ihr C-Gehalt genügend. Leider wurden sie auf dem Transport welk.

Tomatenkonserven enthalten nach *Funk* Vitamin C. Sie wurden für die Arbeiter eigentlich nur zur Suppenbereitung benutzt. Berücksichtigt man, daß die Spitzbergenlagerzeiten recht erheblich waren und daß eine neue Schädigung des C-Stoffes infolge der Erhitzung bei der Zubereitung eintrat, so kann man

bei den geringen Gaben wenigstens für den Winter 1924—1925 wohl kaum eine C-Wirkung erwarten.

Die *Kohlrüben* sind nach *Umber* und *Juckenack* reich an Vitamin C. Die gegebenen Mengen sind abgesehen von dem Winter 1924—1925 sehr gering, ferner ist zu berücksichtigen, daß es sich in den Frühlingsmonaten um Kohlrüben der alten Ernte handelte.

Mohrrüben erhielten unsere Leute in Suppen und als Gemüse. In den meisten Monaten kamen nur ausgewachsene große Möhren in Frage, höchstens im Mai, Juni und Juli können die Leute gelegentlich junge Karotten bekommen haben. *Berg* gibt den C-Gehalt von gekochten Karotten als gering an, *Hess* und *Unger* (*Funk*) fanden alte Karotten weniger wirksam und haltbar in bezug auf den C-Stoff als junge.

Nach norwegischer Laienauffassung sind die *Multebeeren*, eine nur in Skandinavien bekannte, den Preiselbeeren ähnliche Beerenart, ein vorzügliches Antiskorbuticum, denen auch das Gefrieren nicht schaden soll. Literatur hierüber habe ich nicht erhalten können. Sie werden breiartig eingekocht angeliefert. Man ißt sie mit Milch und Zucker kalt oder leicht angewärmt. Der Geschmack ist angenehm säuerlich, sicher haben sie infolge ihrer vielen, verhältnismäßig großen Samenkerne eine die Peristaltik anregende Wirkung, was bei der schlackenarmen Kost in Spitzbergen von nicht zu unterschätzender Bedeutung ist. Die vom Mai bis August 1925 verbrauchten Mengen stammten aus der Ernte von 1924, während die im letzten Winter zur Verfügung stehenden im Herbst 1925 geerntet waren.

Auch die *Preiselbeeren* sollen Vitamin C enthalten, sie wurden ebenso wie die Multebeeren nicht frostfrei aufbewahrt. Unsere Leute bekamen sie nur gekocht, während es in den norwegischen Familien auch Brauch war, sie roh mit Zucker zu genießen.

Woher die *Citronen* stammten, konnte ich nicht feststellen, was ja wichtig ist, da nach *Kestner* und *Knipping* nicht alle europäischen Sorten Vitamin C enthalten. Übrigens kommt es für die Beurteilung hier ja auch nicht in Frage, da die Leute nur in 2 Monaten 0,1 bzw. 0,3 g pro Kopf und Tag bekamen.

Über *Rotkohl* finde ich nichts in der Vitaminliteratur, *Juckenack* spricht allgemein von den Kohlarten als Vitaminträgern. Die im Sommer 1924 zur Verfügung stehenden Mengen stammten übrigens wahrscheinlich aus der vorjährigen Ernte.

Rote Beete sind nach *Juckenack* verhältnismäßig arm an Vitaminen.

Über die *Konservengemüse* ist allgemein zu sagen, daß ihr Vitamingehalt mindestens geschädigt sein muß. Nach *Kügelgen*[17] und *Weitzel* tritt bei den zur Sterilisierung nötigen Hitzegraden nach den üblichen Verfahren eine teilweise Zerstörung des empfindlichen C-Stoffes ein, dazu kommen weitere Schädigungen durch die Lagerung, das teilweise Wegschütten des Konservenwassers und die neuerliche Erhitzung vor dem Konsum. *Koumans*[18] berichtet in seiner Dissertation über das bei einer der uns mit Konserven beliefernden holländischen Firmen gebräuchliche Verfahren bei ihrer Konservenfabrikation. Danach werden die Gemüse zur Entfernung der Luft „erst leicht vorgekocht, was eigentlich kein Kochen ist", dann gehen sie in die Büchsen, die mit gekühltem Kochwasser ganz vollgefüllt werden, darauf werden sie nach der hermetischen Dichtung sterilisiert. Leider fehlen nähere Angaben über den Temperaturgrad und seine Einwirkungsdauer. Die antarktische Expedition von Sir *Scott* soll ungefähr 1 Jahr lang von so hergestellten Konserven gelebt haben, ohne daß ein Teilnehmer Skorbut bekam. Auch uns bewährten sich die Konserven dieser Fabrik, doch kamen namentlich für die Arbeiterernährung billigere Konserven anderer Fabriken hauptsächlich in Frage, die an Qualität der genannten nicht ganz gleich waren.

Das Alter des konservierten *Kopfsalates* muß bei Berücksichtigung des Erntetermines als bedeutend höher angesetzt werden, abgesehen vom November 1925, das gleiche gilt für den *Endiviensalat* in Büchsen mit Ausnahme des im Winter 1925—1926 verbrauchten.

Für *Karottenkonserven* werden im allgemeinen junge Exemplare gebraucht, die, wie oben gesagt, eine bessere Haltbarkeit des Vitamin C gegen Kochen gewähren. Doch ist auch hier zu beobachten, daß sie einige Monate älter sind als die Lagerzeiten angeben.

Gekochter *Spinat* enthält nach *Berg* genügend Vitamin C, doch beträgt nach *Stepp*[19] seine C-Menge nur den 40. Teil des im rohen Spinat enthaltenen Vitamins. Somit müssen wir in Konserven dieses Gemüses ebenfalls mit einem großen Verlust rechnen.

Die konservierten *Saubohnen* enthalten grüne große Bohnen, die auch im Rheinland als frisches Gemüse beliebt sind. Sie haben möglicherweise Vitamin C; in der Literatur ist nichts darüber zu finden. Auch diese Konserven waren etwa 3 Monate älter als die Lagerzeiten angeben.

Auch über den *Savoyerkohl* fehlen mir Literaturangaben; wie schon gesagt gibt *Juckenack* an, daß die Kohlarten alle 3 Vitamine enthalten. Das Alter dieser Konserven, die aus England stammten, dürfte sicher bedeutend höher sein.

Sauerkraut soll nach *Weitzel* bei geringem Salzzusatz noch Vitamine enthalten, doch sei mit einem Übertreten derselben in die Sauerkrautbrühe zu rechnen. *Berg* gibt den Gehalt an Vitamin C mit fraglich an, *Salle* und *Rosenberg* konnten Skorbut mit Sauerkraut nicht heilen, sondern ihn im günstigsten Falle nur stationär damit erhalten. Jedenfalls geht durch teilweises Weggießen der Brühe und die Zubereitung weiterer C-Stoff verloren. Für die ab Juli 1925 gebrauchten Mengen kommt noch hinzu, daß sie höchstwahrscheinlich bedeutend älter sind als die Lagerzeiten sagen.

Nach *Juckenack* und *Weitzel* ist in den *Salzgemüsen* der Vitamingehalt stark zurückgegangen, außerdem kommt hinzu, daß durch das Ausziehen des Salzes mit Wasser vor dem Konsum mit einem weiteren Verlust an Vitaminen zu rechnen ist. In unserem Falle ist noch zu berücksichtigen, daß das Alter aller angegebenen Salzgemüse höher ist als die Lagerzeiten.

In den *getrockneten Früchten* und *Gemüsen* ist nach *Juckenack* das Vitamin C mehr oder weniger zerstört, nach *Eckmann* (*Funk*) konnte allerdings eine Reihe getrockneter Früchte antiskorbutisch wirken. Durch die Erhitzung vor dem Konsum ist mit einem weiteren Verlust des empfindlichen C-Stoffes zu rechnen. Übrigens dürften die im Winter 1923—1924 verbrauchten Äpfel und Pflaumen kaum aus der Ernte des Jahres 1923 gestammt haben, da sie spätestens schon Mitte September in Rotterdam eingekauft sein mußten.

Unter *diversen Früchten* in Büchsen sind kalifornische Birnen, Pflaumen, Aprikosen und Pfirsiche zu verstehen, es besteht die Möglichkeit, daß bei ihrem Konsum Vitamin C aufgenommen wird, zumal hier die gezuckerte Wasserlösung, in der sie aufbewahrt sind, gerne völlig mitgenossen wird.

Der C-Gehalt aller konservierten *Fruchtsäfte* ist nach *Meyer* und *Nassau*[20] null, daher habe ich sie nicht in die Tabelle mit aufgenommen. Für den konservierten *Citronensaft* wurde mir vom Kollegen Dr. *Villinger* dasselbe mündlich bestätigt, ihm wurde bei der Ausrüstung seiner arktischen Expedition im Sommer 1926 von fachkundiger Seite gesagt, daß für den C-Gehalt des konservierten Citronensaftes niemand garantieren könne.

Über den C-Gehalt der *kondensierten Milch* gehen die Ansichten der einzelnen Autoren weit auseinander. Schon der C-Gehalt der frischen Ausgangsmilch ist an und für sich gering und bei Stallfütterung sogar ungenügend; dazu kommt,

daß bei der Einengung der Milch höhere Temperaturen angewandt werden, die nicht gleichgültig für das Vitamin C sind, sagt doch *Funk*, daß eine Erhitzung auf 110—120° mehr schadet als Aufkochen bei 100°. So kann je nach Ausgangsprodukt und Erhitzungsgrad sich ein Endprodukt ergeben, das von noch gut nachweisbarem Vitamingehalt zu Vitaminlosigkeit schwankt. *Variot*[21] sah nie bei Kindern Skorbut bei Darreichung gezuckerter kondensierter Milch, wohl aber bei ungezuckerter auftreten, was er darauf zurückführt, daß bei der Einengung der gezuckerten Milch nur Temperaturen von 50° angewandt werden, gegenüber 110—120° bei der Bereitung ungezuckerter kondensierter Milch. Auch *Comby*[11] meint, daß gezuckerte Kondensmilch weniger skorbutigen wirke, sie sei aber ebenfalls nicht absolut unschädlich. *Schall* und *Heisler*[22] geben ebenfalls an, daß kondensierte gezuckerte Milch etwas Vitamin C habe, während *Kestner* und *Knipping* ihn mit null bezeichnen. Unsere Leute erhielten die Milch gewärmt zum Kaffee oder gar gekocht zu den Breien des ersten Frühstücks verarbeitet. Nur für Kinder und Kranke stand frische Milch zur Verfügung, die Kühe wurden mit Trockenfutter gefüttert, nach *Hess*, *Unger* und *Supplee* (*Funk*) genügt schon 3wöchige Trockenfütterung, um den Gehalt der Milch an Vitamin C erheblich zurückgehen zu lassen.

Die Vitamin-C-Menge im *frischen Fleisch* ist nach den verschiedenen Autoren schon gering. Von der erheblichen Eintrocknung des im Winter 1923—1924 gebrauchten, gefrorenen Fleisches habe ich schon gesprochen. Nach *Weitzel* enthält frisches Gefrierfleisch nur wenig Vitamin C, altes sogar nur Spuren. In der übrigen Berichtszeit stand Fleisch von auf Spitzbergen geschlachteten Tieren zur Verfügung; in der Tabelle habe ich durch römische Ziffern angegeben, wie lange die Tiere vor der Schlachtung auf Spitzbergen gehalten wurden. Wie die Trockenfütterung auf den C-Gehalt des Fleisches einwirkt, ist aus der Literatur nicht ersichtlich. Jedenfalls stand uns so zu jeder Jahreszeit frisches geschmackvolles Fleisch zur Verfügung, was das bedeutet, kann nur der beurteilen, der die frühere Fleischversorgung noch kennen gelernt hat.

Noch bedeutungsloser als Vitaminträger ist das *Schweinefleisch*, hier konnte ich keine Angaben darüber beibringen, wie lange die Schweine vor der Schlachtung auf Spitzbergen gefüttert wurden. Dieses Fleisch war immer sehr fett, es wurde aber von den Arbeitern gerne als Abwechslung gegessen.

Konservenfleisch soll nach *Berg* Spuren von C-Vitamin enthalten, *Weitzel* betont die Bedeutung des Alters der Fleischkonserven für ihren Vitamingehalt. Das Cornedbeef haben die Leute z. T. als Brotbelag bekommen, sonst sind alle Konserven vor dem Konsum noch zubereitet worden. Ochsenlappen sind gebratene Rindfleischstücke in Sauce, Fleischklöße sind aus gebratenem gehackten Fleisch hergestellt. Das Hammelfleisch in Weißkohl wurde in der Büchse auf dem Herd aufgewärmt, dieses Gericht war nicht beliebt. Die verschiedenen Wurstsorten habe ich in der Tabelle nicht erwähnt, da ihr Vitamin-C-Gehalt zum mindesten fraglich ist.

Fische sollen nach *Juckenack* arm an C-Vitamin sein, getrocknete bzw. gesalzene Fische — auch diese standen in nicht ganz unbedeutenden Mengen zur Verfügung — sollen überhaupt keine Vitamine enthalten, dagegen sagen die anderen Autoren, Fische seien frei von Vitamin-C bzw. von fraglichem C-Gehalt. Nach *Weitzel* soll Fischrogen Spuren von Vitamin C enthalten, in unserem Falle handelte es sich um gesalzenen Dorschrogen.

Nach den Arbeiten von *von Hahn*[23] können oberflächenaktive Genußmittel wie Kaffee und Alkohol den Skorbut verhindern. Die unseren Leuten zur Verfügung stehenden Kaffeemengen sind recht hoch (etwa 49 g pro Kopf und Tag). Die alkoholischen Getränke waren rationiert, so daß die Leute täglich höchstens

420 g Flaschenbier und 40 g Genever bekommen konnten. Von der Möglichkeit Bier zu kaufen, haben fast alle Arbeiter regelmäßig Gebrauch gemacht, Genever wurde sehr viel weniger regelmäßig und von einer geringeren Zahl von Leuten gekauft.

Zusammenfassung: Die von den Spitzbergenarbeitern genossenen C-Träger sind einer Reihe von Schädigungen ausgesetzt, die nicht ohne Einfluß auf ihren C-Gehalt nach dem Urteil der verschiedenen Autoren bleiben konnten. Dies gilt ganz besonders für die frischen Gemüse, die wichtigsten C-Träger; sie entsprechen in ihrem C-Werte sicher nicht den unter heimatlichen Verhältnissen genossenen frischen Gemüsen. Darüber hinaus bringen die Spitzbergenverhältnisse es mit sich, daß die Auswahl der frischen Gemüse geringer ist als zu Hause, fehlen doch oben gerade die besten C-Träger, die Frühlingsgemüse. Aber auch die Mengen der zur Verfügung stehenden frischen Vegetabilien sind geringer als sie zu Hause zu sein pflegen.

Die Konservengemüse können nach allem darüber gesagten höchstens dieses Manko vermindern, aber nicht ausgleichen.

Dieser Ausgleich kann auch nicht durch den Konsum der größeren Fleischmengen gebracht werden, dazu ist der Mehrkonsum gegen zu Hause zu gering, sah doch *Currau* (*Funk*) nach täglichem Genuß von 300 g Fleisch noch Skorbut auftreten, zu dessen Heilung 2—4 Pfund rohen Fleisches nötig waren.

III. Sonstige Beurteilung der Nahrung.

Über die Vitamine A und B können wir uns kurz fassen. Ob das Angebot an Vitamin A infolge des ausschließlichen Verbrauches von Margarine an Stelle von Butter in unserer Nahrung ausreichend ist, könnte zweifelhaft erscheinen, doch wird nach *Poulsson*[24] der Bedarf des gesunden erwachsenen Menschen an fettlöslichem Vitamin durch die gewöhnliche gemischte Kost vollständig gedeckt und zwar auch wenn Butter durch Margarine ersetzt wird. Andererseits glaubt *Daniels* geringere Häufigkeit des Schnupfens in den amerikanischen Distrikten nachgewiesen zu haben, in denen der Verbrauch an Butter, dem wichtigsten Träger des A-Stoffes in der gewöhnlichen Nahrung, groß ist. Auch aus den Untersuchungen anderer scheint hervorzugehen, daß die Empfänglichkeit für Infektionen bei Vitamin-A-Mangel steigt, neuerdings berichtet *Abels*[25] über die Abhängigkeit der Empfänglichkeit für entzündliche Krankheiten, namentlich der Luftwege, von der Zufuhr an Vitamin A in der Nahrung.

Ein Mangel an *Vitamin B* dürfte kaum vorhanden gewesen sein, denn einmal ist dieses Vitamin in unseren Lebensmitteln weit verbreiteter und zum anderen auch viel haltbarer gegen höhere Temperaturen als das Vitamin C. Nach *Juckenack* wird durch das übliche Kochen der Speisen ihr Vitamin-B-Gehalt nicht beeinträchtigt, auch tritt nach *Daniels* und *Mc. Clury* (*Funk*) bei der Konservenbereitung keine Zerstörung ein, selbst gegen vorsichtiges Trocknen ist es nach *Schmitt* nicht empfindlich.

Die durchschnittliche Zusammensetzung der Spitzbergenarbeiterkost wie ihr Caloriengehalt ist in der folgenden Tabelle auf Grund der von *Kestner* und *Knipping* bzw. von *Schall* und *Heisler* angegebenen Werte berechnet zusammengestellt. Da ich für den letzten Winter nur die Vitamin-C-Träger in der Kost völlig ermitteln konnte, habe ich diese Periode nicht mit aufgenommen.

Die Menge des verwertbaren Eiweißes in der Spitzbergennahrung überstieg bedeutend den Wert 100, den *Kestner* und *Knipping* auch heute noch für die Praxis als Eiweißminimum ansehen. Ein Drittel des gereichten Eiweißes soll nach den-

selben Autoren biologisch hochwertig sein, in unserer Kost sind aber mehr als zwei Drittel davon animalischer Herkunft. Danach ergibt sich hier also in der Spitzbergenkost eine Verschwendung.

	Nahrungsmenge	Eiweiß	Fett	KH und Alkohol	Cellulose	Reincalorien	Verwertbares Eiweiß gesamt	Verwertbares Eiweiß davon animal
Winter 1923—1924 . .	2292	180	175	599	15	4649	138	99
Sommer 1924	2447	185	169	659	17	4839	138	92
Winter 1924—1925 . .	2297	176	155	580	15	4377	136	103
Sommer 1925	2313	172	164	584	14	4453	130	92
Mittel der beiden Jahre	2337	178	166	607	15	4580	136	96

Über die Bedeutung des Fettes als Vitamin-A-Träger habe ich schon gesprochen. Hier ist nur zu sagen, daß ein hoher Fettgehalt der Nahrung *Kestner* und *Knipping* erwünscht erscheint, da einmal der Nährwert des Fettes erheblich höher als der der Kohlehydrate ist, und zum anderen das Fett einen hohen Sättigungswert hat. In dieser Hinsicht entspricht also unsere Nahrung modernen Ansprüchen.

Den täglichen Wasserverbrauch konnte ich nicht feststellen. Für die Sommermonate stand das Wasser eines Schneeschmelzbaches zur Verfügung, das in einer offenen Wasserleitung aufgefangen wurde. Im Winter wurde Schnee aus der Nachbarschaft der Siedlung in einem besonderen Raume geschmolzen oder Meerwasser destilliert. Es stand also durchweg ein sehr weiches Wasser zur Verfügung. Ohne Fruchtsaftzusätze wurde es selten getrunken, die Leute sagten, es schmecke etwas fade und lösche den Durst schlecht. Hier sei gleich erwähnt, daß die bekannten Störungen des Verdauungskanals nach dem Genuß von Gletscher- oder Schneewasser nicht durch unser Wasser ausgelöst wurden.

Kestner und *Knipping* erörtern nicht die Wichtigkeit des Basenüberschusses der Mineralstoffe in der Nahrung, der nach *Berg* u. a. für das Eiweißminimum und den Ausbruch der Mangelkrankheiten bedeutsam ist. Mir war eine genaue Berechnung des sicher vorhandenen Säureüberschusses unserer Nahrung nicht möglich, da mir für zu viele Stoffe die Unterlagen hierzu fehlten.

Die verbrauchten Salz- und Gewürzmengen waren in den Wintermonaten durchschnittlich etwas höher als in den Sommermonaten. *Maier*[28] berichtet, daß die Polarvölker starke Abneigung gegen Salz haben und daß Polarreisende sich dort oben das Salz auch abgewöhnt hätten. Dies habe ich weder bei unseren Leuten noch bei norwegischen Jägern feststellen können. Der tägliche Kochsalzbedarf wird von *Trumpp*[29] zu 5 g bei nährsalzreicher Kost angegeben, bei Fleischkost als etwas höher; *Lahmann* (*Berg*) gibt als noch unschädliche tägliche Höchstmenge 3,5 g an und *Berg* wies nach, daß schon durch Verbrauch von 8 g Salz die Eiweißausnutzung erheblich geschädigt wird. Da bei uns der Salzverbrauch 16 g (in den Sommermonaten 13 g) betrug, hätten unsere Leute über das physiologische Bedürfnis hinaus Salz genossen. Doch ist zu berücksichtigen, daß die körperlich arbeitenden Leute durch den Schweiß Salzverluste erlitten.

Der Cellulosegehalt der Nahrung ist gering, allerdings nicht so klein wie meine Zahlen angeben, da mir für eine Reihe von Nahrungsmitteln hierüber keine Werte zur Verfügung standen. Durch den Mangel an Obst und hauptsächlichen Genuß von aus zellmembranarmen Mehlen hergestelltem Brot in unserer Kost dürfte der Cellulosegehalt nicht unbedeutend hinter dem der heimischen Kost zurückbleiben.

Schließlich ist noch über den Sättigungswert der Nahrung zu sprechen. Der hohe Fettverbrauch wurde in dieser Hinsicht schon erwähnt. Auch dürfte der Aufbau der Mahlzeiten, den ich im ersten Abschnitt gebracht habe, dieser Forderung gerecht werden.

Nunmehr kommen wir zur Beurteilung des Caloriengehaltes unserer Kost. Zunächst mal war es mir unmöglich den mittleren Calorienbedarf für den Grundumsatz zu berechnen, da mir für einen Teil unserer Arbeiter die Angaben über ihr Gewicht, Alter und Größe fehlte. Ebenso schwierig war es sich ein einigermaßen zuverlässiges Bild über alle jene Faktoren zu bilden, die eine Stoffwechselsteigerung herbeiführen. Im folgenden will ich wenigstens einen Überblick über diese einzelnen Faktoren bringen.

Was die geleistete Arbeit anbetrifft, so betrug die mittlere tägliche Arbeitszeit in den beiden Sommern $9^1/_2$ Stunden, in den beiden Wintern $8^3/_4$ Stunden. Die Verteilung der Belegschaft auf die einzelnen Berufe wechselte folgendermaßen:

	Von 10 Arbeitern kamen ungefähr auf:			
	Grube	Verladung	Handwerk	Küchenbetrieb
Winter 1923—1924 . .	7	—	2	1
Sommer 1924	6	2	1	1
Winter 1924—1925 . .	7	—	2	1
Sommer 1925	2	3	4	1

Gewiß haben die Bergleute die schwerste Arbeit zu leisten gehabt, doch möchte ich nicht wie *Rubner*[26] ihren Calorienbedarf auf die gleiche Höhe wie den der landwirtschaftlichen Arbeiter ansetzen, da bei uns der Grubenbetrieb entschieden weit mehr mechanisch betrieben wurde als es bis vor kurzem noch in deutschen Gruben der Fall war. Die Verladeabteilung arbeitete so viel wie möglich maschinell, so daß hier größtenteils nur leichte Arbeit in Frage kam. Das gleiche gilt für einen Teil unserer Handwerker, da ihnen alle möglichen Maschinen die Arbeit erleichterten. Die Arbeit im Küchenbetriebe ist natürlich nur als leichte zu bezeichnen.

Noch komplizierter wird der Überblick dadurch, daß bis auf den Küchenbetrieb, wo stets gegen festen Lohn gearbeitet wurde, oft Akkordarbeit in Frage kam. Dies galt ganz besonders und fast für die ganze Zeit für die Grubenarbeiter, von denen nur wenige im Stundenlohn beschäftigt waren; die Überstunden in der Grube wurden allerdings wieder sehr oft außer Akkord gemacht. Für Verladung und Handwerk kam nur zeitweise Akkordarbeit in Betracht.

Neben der beruflichen körperlichen Betätigung ist aber auch die Beschäftigung in der freien Zeit zu beachten. Hier liegen die Verhältnisse ganz anders als zu Hause, das gilt ganz besonders für die Polarnacht, während der die Mehrzahl unserer Leute ihre Freizeit gänzlich auf ihren Zimmern verbrachte. Nur wenige turnten 2mal wöchentlich je 2 Stunden und einige ergingen sich im Freien mit Skifahren. Die meiste körperliche Betätigung in der Freizeit ist für die Monate März und April zu berichten, wo die Mehrzahl der Leute den Schneeschuhsport pflegt, für diese beiden Monate sind täglich als Durchschnitt 1 Stunde Skilauf anzusetzen. Für die Sommermonate sind ebenfalls täglich 1 Stunde Spaziergang oder Rudersport zu berücksichtigen.

Endlich müssen wir die durch *Klimareize* bedingte Stoffwechselsteigerung in Anrechnung bringen. Die erheblichsten Hautreize werden auf Spitzbergen wohl vom Wind gesetzt: Windstille Tage sind verhältnismäßig selten zu verzeichnen, beachtenswert ist, daß die Windrichtung und Stärke relativ häufig an einem Tage

wechselt; erhebliche und nicht gerade seltene Stürme sind im Oktober und Januar zu verzeichnen, dazu kommen in allen Wintermonaten die gefürchteten arktischen Schneestürme. Eine weit geringere Rolle als Hautreiz spielt die Kälte trotz der niederen Lufttemperatur, da ihre Wirkung durch die geringe Luftfeuchtigkeit herabgesetzt wird; hinzu kommt noch, daß bei Temperaturen unter —15° es windstill zu sein pflegt oder höchstens schwache Winde wehen. Über die Aufenthaltszeiten im Freien habe ich schon einige Angaben gemacht, danach sind unsere Arbeiter durchschnittlich 1 Stunde ihrer Freizeit täglich den Witterungseinflüssen ausgesetzt, dazu kommt 1 weitere Stunde für Wege von und zu der Arbeitsstätte, Kantine usw. Die auf der Kohlen- und Steinhalde beschäftigten Bergleute sind fast die ganze Arbeitszeit im Freien tätig und zwar auch im Winter. Dagegen sind die bei der Verladung beschäftigten Arbeiter nur im September und Oktober erheblicheren Klimareizen ausgesetzt. Selbstverständlich werden die meisten der im Freien zu erledigenden Arbeiten möglichst in den Sommermonaten ausgeführt, doch werden auch im Winter, ganz abgesehen von unvorhergesehenen Arbeiten, regelmäßig Leute für den Transport von Lebensmitteln, Heizmaterial, Schnee und Wasser draußen beschäftigt. Erst wenn die Temperatur unter —30° sinkt oder Schneestürme toben, wird die Außenarbeit eingestellt.

Nach dem gesagten ist es klar, daß es fast unmöglich ist, einen einigermaßen zuverlässigen Wert für den mittleren Calorienbedarf anzugeben, der durchschnittliche mittlere Calorienverbrauch betrug nach meinen Berechnungen 4580 Calorien. Das entspricht gut dem Mittelwerte der aus der Tabelle von *Gigon*[27] entnommenen Kostmaße verschiedener Autoren für strengere Arbeit.

Der höhere Calorienverbrauch in beiden Sommern ist wohl zwanglos aus der längeren Arbeitszeit zu erklären.

Zu deuten bliebe noch die geringere Calorienzahl des 2. Berichtsjahres, die Gründe hierfür sind verschieden. Einmal war im Herbst 1923 ein großer Teil der aus Norwegen kommenden Leute unterernährt, eine Folge des damaligen Tiefstandes der norwegischen Wirtschaft, zum anderen glaubte die Gesellschaft im Jahre 1924 in der Lebensmittelversorgung sparsamer vorgehen zu können, was meiner Ansicht nach berechtigt war.

IV. Folgen dieser Ernährung.

Bevor ich auf die Folgen dieser Ernährung eingehe, berichte ich über die Größe meines Beobachtungsmaterials und die Aufenthaltszeiten unserer Arbeiter auf Spitzbergen.

In der folgenden Tabelle bringe ich für die 3 Winter die wirkliche Anzahl der bei der holländischen Gesellschaft beschäftigten Arbeiter, dagegen mußte ich mich für die beiden Sommer mit Durchschnittszahlen wegen des ständigen Wechsels in der Belegschaft begnügen. Nicht berücksichtigt habe ich die bei fremden Unternehmern in den Sommermonaten für unsere Gesellschaft arbeitenden Leute.

Anzahl der Arbeiter:

	Sommer	Winter
1923	—	287
1924	381	361
1925	237	27

Die Aufenthaltszeiten unserer Arbeiter, die 1923 und 1924 nach Barendsburg kamen, wurden durch folgende äußere Faktoren beeinflußt: der Brand der Arbeitermesse im Sommer 1925 und die vorläufige Einstellung des Grubenbetriebes im Herbst des gleichen Jahres führte zu umfangreichen Arbeiterentlassungen. Ohne diese äußeren Umstände wäre ein großer Teil der Belegschaft sicher länger auf Spitzbergen geblieben.

	Es blieben in Prozent		
	bis zu 11 Monate	12 bis 24 Monate	mehr als 24 Monate
Von den 1923 neu angekommenen .	47	45	8
,, ,, 1924 ,, ,, .	62	38	—

Was die Gewichtsverhältnisse der Leute anbetraf, so hatte ich den Eindruck, daß die Leute im allgemeinen schwerer an Gewicht von uns gingen als sie angekommen waren. Wiegungen, die ich im Krankenhaus bei einer Reihe von Arbeitern vorgenommen habe, bestätigten diesen Eindruck. Im Dezember 1923 und 1924 wurde die ganze Belegschaft durchuntersucht und unbekleidet gewogen; da unsere Arbeiter bei der Untersuchung vor der Ausreise nach Spitzbergen auch gewogen waren, hatte ich einen einwandfreien Maßstab für die Beurteilung einer Gewichtszu- bzw. -abnahme. Es stellte sich heraus, daß sehr viele der Normal- bzw. Übergewichtigen Zunahmen zu verzeichnen hatten. Zwischen 1923 und 1924 ergab sich insofern ein Unterschied, daß die Anzahl der Leute mit Gewichtszunahmen prozentual 1924 geringer waren als 1923, dem entsprachen auch geringere Gewichtszunahmen der einzelnen im Jahre 1924. Das Verhalten der bei der Ausreise als untergewichtig festgestellten Bergarbeiter im Dezember 1923 und 1924 ist im folgenden auseinandergesetzt, auf Spitzbergen kranke Leute sind durch ein ,,K" bezeichnet.

Verhalten der bei der Ausreise untergewichtigen Bergleute im Dezember:

Im Dezember	Aufenthaltszeit auf Spitzbergen in Monaten	Anzahl Wiedergewogener	Verhalten bei Dezemberwiegung			Von den untergewichtig gebliebenen.		
			übergewichtig	normalgewichtig	untergewichtig	zugenommen	unverändert	abgenommen
1923	2	12	1	1	10	6	3	1
	3	9	—	2	7	6	1	—
	4	3	1	—	2	2	—	—
	5	2	—	—	2	1	—	1 K
	6	1	1	—	—	—	—	—
1924	3	7	—	1	6	1	3,1 K	1
	5	2	—	—	2	—	1	1 K
	6	4	—	—	4	3	—	1
	7	5	—	1	4	—	—	4 K

Zu berücksichtigen ist hierbei, daß es sich größtenteils bei diesen Leuten um Norweger handelt, die zum ersten Male in Barendsburg in der Grube arbeiteten, also in eine ungewohnt schwere Arbeit kamen.

Schließlich bringe ich noch den Vergleich der Körpergewichte von Dezember 1923 mit denen von Dezember 1924 bei 49 Bergleuten, die fast alle 1 Jahr ununterbrochen in der Grube gearbeitet hatten:

Gewichtsverhalten Dezember 1923	Anzahl der Nachgewogenen	Im Dezember 1924 waren davon:		
		übergewichtig	normalgewichtig	untergewichtig
übergewichtig	25	21	1	3
normalgewichtig . . .	11	7	3	1
untergewichtig	13	1	1	11

Von den 11 bei der zweiten Wiegung untergewichtigen Bergleuten hatten 6 zugenommen und 5 weiter abgenommen, diese 5 Mann sind auf Spitzbergen sämtlich krank gewesen.

Wie schon gesagt, haben weder die Kollegen bei den anderen Kohlengesellschaften auf Spitzbergen noch ich selber in Barendsburg Skorbut, die C-Mangelkrankheit, zu sehen bekommen. Nach *Salle* und *Rosenberg* scheint bei Menschen die Entziehung C-haltiger Nahrungsmittel durchschnittlich bis zu 9 Monaten verträglich zu sein, doch sind deutliche individuelle Unterschiede von dieser Zeitangabe sicher. Ich glaube nachgewiesen zu haben, daß zwar kein völliger C-Mangel in unserer Arbeiterkost vorlag, wohl aber ein wesentlich geringeres C-Angebot als unter normalen heimischen Verhältnissen, es fragt sich nun, ob dieser partielle Mangel an Vitamin C sich nicht irgendwie bei unseren Arbeitern bemerkbar machte.

Tatsächlich zeigten sich nun nach einem mehrmonatigen Spitzbergenaufenthalt bei einer großen Zahl von Leuten charakteristische Symptome von seiten des Magen-Darmtraktus, für die die Laien den Ausdruck Magenkatarrh geprägt hatten. In den meisten Fällen waren die Erscheinungen nicht so erheblich, daß man von einer ausgesprochenen Krankheit reden konnte, immerhin aber handelte es sich um Störungen, die von den Leuten recht unangenehm empfunden wurden. Übrigens berichteten die Kollegen von den anderen Gesellschaften auf Spitzbergen mir ebenfalls über das Auftreten dieses Zustandes*.

Als Initialsymptom war eine ganz bestimmte Art von Appetitlosigkeit zu verzeichnen. So rätselhaft den Leuten auch diese Erscheinung war, so suchten sie deswegen doch fast nie den Arzt auf. Ich hörte davon nur bei meinen regelmäßigen Rundgängen durch die einzelnen Betriebs-

* Zu besonderem Dank bin ich dem deutschen Kollegen Dr. *Fleischer*-Advent-Bay verpflichtet, der meine Arbeiten durch entsprechende Beobachtungen bei seiner Gesellschaft unterstützte und bestätigte.

anlagen, dann erzählten sie mir ihre Beschwerden immer wieder in der gleichen Form: sie gingen hungrig zu Tisch, so bald aber der erste Bissen die Speiseröhre passiert hatte, widerstände ihnen das Essen, ,,sie könnten nichts mehr runter bekommen"; alle Versuche sich zum Essen zu zwingen wären nutzlos, sie ständen hungrig vom Tisch auf. Fast regelmäßig fügten sie diesem Bericht hinzu, daß ihnen diese Erscheinung unerklärlich wäre, denn die Qualität der verarbeiteten Lebensmittel wie auch ihre Zubereitung erschiene ihnen einwandfrei, auch läge es nicht am persönlichen Widerwillen gegen bestimmte Gerichte, da sie es auch beim Genuß ihrer Lieblingsspeisen verspürt hätten. Meist nannten sie mir spontan eine Reihe befreundeter Kameraden, die in derselben Lage waren.



Abb. 2. Krankenhaus in Barendsburg nach einem Schneesturm April 1926. (Photographie J. Voss.)

Diese Appetitstörung trat in einigen Fällen schon nach 3 Monaten Spitzbergenaufenthalt auf, in der Regel aber erst, wenn der Betreffende mehr als 6 Monate dort gewesen war. Meistens dauerte sie 1—2 Tage, sie pflegte sich aber von Zeit zu Zeit zu wiederholen. Die Rezidive waren im Sommer seltener als im Winter, gegen dessen Ende sie sich beträchtlich mehrten. Auch der Grad der Erscheinungen war wechselnd, während nämlich die Leute bei der einen Mahlzeit überhaupt nichts essen konnten, gelang es ihnen bei einer anderen durch Sichzwingen das Widerstreben zu überwinden. Einen sicheren Zusammenhang mit bestimmten Gerichten oder kalten bzw. warmen Mahlzeiten konnte ich nicht feststellen.

Meine Nachfragen bei den Leuten, die mir als ebenfalls darunter leidend angegeben wurden, bestätigten regelmäßig die Angaben der

ersten, gewöhnlich erfuhr ich gleichzeitig noch wieder weitere Leute mit dieser Appetitstörung. Nach meinen Feststellungen ist diese Erscheinung am häufigsten in der zweiten Winterhälfte bis in den Frühling hinein, wo der größte Teil der Belegschaft darunter leidet. Im Sommer handelte es sich gewöhnlich nur um Einzelfälle, doch sah ich im Sommer 1926 gehäuftes Auftreten. Auch die Beamten blieben nicht frei davon, obgleich ihnen teilweise bessere Qualitäten von einzelnen Lebensmitteln zur Verfügung standen als den Leuten und die Zubereitung in der Beamtenküche bzw. im eigenen Haushalt natürlich besser als in der Arbeiterküche war. Der Hauptunterschied zwischen ihrer Ernährung und der der Arbeiter bestand in dem bedeutend geringeren Kartoffelverbrauch, was ganz besonders für die holländischen Beamten galt.

Einige Leute klagten gleichzeitig über Druckgefühl in der Magengegend, das unabhängig von der Nahrungsaufnahme war, aber unmittelbar nach dem Essen zunahm, manche berichteten auch über bitteres Aufstoßen. Häufig pflegte auch der Stuhlgang angehalten zu sein. Nur verhältnismäßig selten wurden alle diese Beschwerden so störend, daß die Leute sich deswegen krank meldeten. In solchen Fällen bestanden auch Muskelschmerzen oder Schwächegefühl namentlich in den oberen Extremitäten.

Der klinische Befund war auch bei den schwereren Fällen auffallend gering. Die Zunge war nur selten und dann nur wenig belegt, die Magengegend war beim Abtasten etwas empfindlich, doch ließ sich nie ein circumscripter Druckpunkt nachweisen. Leider war es sehr schwer, die Leute zu Magenausheberungen zu bestimmen, namentlich die Norweger verweigerten es mir fast immer trotz aller Belehrungen. In den wenigen Fällen, wo mir Mageninhalt zur Verfügung stand, fand ich weder nüchtern noch nach Probemahlzeiten etwas Pathologisches. Während des Krankenhausaufenthaltes konnte ich mich oft genug von der Wahrheit der Angaben über Appetitstörung und Obstipation überzeugen. Der Stuhlgang war immer fest, seine Untersuchung ergab nie pathologische Bestandteile. Bei den Krankenhausfällen konnte ich auch Gewichtsabnahmen einwandfrei nachweisen. Die Haut war auffallend trocken und spröde, sie schilferte häufig ganz fein ab, die Hautfarbe war blaß. Die Muskulatur der Arme und Waden war druckschmerzhaft. Schließlich fiel mir oft genug schon bei den leichten Fällen eine psychische Veränderung auf, die sich in einer leicht depressiven Stimmung äußerte, bei den Krankenhausfällen war sie so ausgesprochen, daß sie selbst den Kameraden der Betreffenden auffiel. Am ausgeprägtesten war diese Stimmungsänderung bei den Winterfällen, ich muß aber ausdrücklich betonen, daß ich sie auch bei den Sommerfällen gesehen habe, so daß ich sie unbedingt als zu dem beschriebenen Krankheitsbild gehörig betrachten möchte.

Meine beiden schwersten Fälle ereigneten sich im Winter 1924/1925, sie betrafen 2 deutsche Arbeiter. Beide Fälle setzten im November ein und zogen sich mit gelegentlichen kurzen Remissionen über den ganzen Winter hin. Außer den geschilderten Symptomen boten beide eine ganz auffällige Apathie dar. Diese Kranken lagen den ganzen Tag über bewegungslos im Bett, sie waren völlig gleichgültig gegen ihre Umgebung, beschäftigten sich weder mit Lesen oder sonst irgendwie. Der eine von ihnen schlief auffallend lange hintereinander fort, so daß er die Mahlzeiten dadurch versäumte, wenn er nicht geweckt wurde; er schlief auch beim Essen ein, wenn ihn nicht jemand zum Essen anhielt. Der andere klagte über heftige Schmerzen in den Schienbeinen und Waden bei den kleinsten Bewegungen, er zeigte lichenartige Hauteffloreszenzen an den Extremitäten, vor allem an den unteren, auch war die Haut auffallend spröde und trocken; die Wadenmuskulatur sowie die Schienbeingegend war deutlich druckempfindlich, Umfangdifferenzen zwischen rechtem und linkem Unterschenkel waren nicht vorhanden. Eine Besserung des Zustandes trat erst im März nach Ankunft des ersten Schiffes ein, doch sind beide für den Rest ihres Aufenthaltes auf Spitzbergen nicht wieder voll arbeitsfähig geworden.

Außer den geschilderten Symptomen sah ich im letzten Winter auffallende Hauterscheinungen, auf die ich Ende Januar 1926 durch Selbstbeobachtung bei mir aufmerksam wurde. Daraufhin fahndete ich bei meinen Patienten nach ähnlichen Erscheinungen. Tatsächlich konnte ich sie bei 3 weiblichen Wesen und 3 Männern ebenfalls feststellen, alle diese Personen litten auch unter den beschriebenen anderen Störungen. Sie waren 2—3 Jahre auf Spitzbergen ansässig. Zwei Leute, die noch länger in Barendsburg gelebt hatten, waren frei von den Hauteffloreszenzen, nicht aber von den Magenerscheinungen. Überhaupt waren in diesem Winter sehr viele Leute mit den Magenstörungen zu verzeichnen, ohne daß allerdings die Schwere der Erscheinungen den Grad der Vorwinter erreichte. Am Zahnfleisch konnte ich außer einer bläulichen Verfärbung nichts Besonderes beobachten, auch ließ sich das Rumpel-Leedesche Stauungsphänomen bei keiner der Personen mit Hautsymptomen einwandfrei nachweisen.

Das Wesen dieser Hauterscheinungen beschreibe ich nach meiner Selbstbeobachtung, da ich so am sichersten die chronologische Entstehung angeben kann. Ende Januar hatten sich um eine größere Zahl von Haarfollikeln an den Ober- und Unterschenkeln kleine gelbliche, zum Teil weißglasige Kegel gebildet. Vereinzelt sah man darin ein schwarzes Pünktchen, das sich nach vorsichtiger Abpräparation des Hornkegels als das Ende eines auffällig gekrümmten Härchens erwies. Mehrfach saß das Härchen lose in der Papille. Im Laufe des Februars vermehrten sich diese Hauteffloreszenzen, auch fiel eine bläuliche Ver-

färbung an ihnen auf. Im März traten sie auch an den oberen Extremitäten auf, gleichzeitig zeigten sich stecknadelkopfgroße dunkelrote Fleckchen an der Haut, die ihr Niveau nicht überragten. Die meisten von ihnen lagen um die Schweißdrüsengänge herum, einige wenige auch um die Haarbälge. Durch Fingerdruck waren sie nicht zum Abblassen zu bringen, mit der Lupe betrachtet erwiesen sie sich im allgemeinen als kreisrund, nur wenige waren sichelförmig. Die Farbe wurde mit zunehmendem Alter bräunlich rot. Der Stamm und alle Gelenkgegenden blieben frei von ihnen. An den Beinen zeigten sie sich hauptsächlich an der Innenseite der Oberschenkel, vereinzelter an den Waden. Am verbreitetsten waren sie an den Armen, namentlich an den Oberarmen in der Gegend des Deltoideusansatzes und am hinteren Bicepsrande, am Unterarm an der Beugeseite in ihrer Zahl distal abnehmend. Außer der zeitweisen Appetitstörung bestand Wohlbefinden bis auf reißende Schmerzen im rechten Biceps, die im Dezember zuerst auftraten, allmählich zunahmen und sich auf die gesamte Beugemuskulatur des Unterarms ausdehnten. Im linken Arm traten diese Erscheinungen erst im März auf, ihre Intensität war auch geringer als rechts. Diese Schmerzen wechselten in ihrer Stärke, sie nahmen bei Gebrauch der Arme immer zu. Während die Haarfollikelveränderungen im April völlig verschwunden waren, blieben die Petechien noch lange Zeit sichtbar, ich konnte sie noch im Mai und Juni den mich besuchenden Kollegen demonstrieren.

Genaues statistisches Material über die Verbreitung des sog. Magenkatarrhs in den einzelnen Monaten kann ich nicht beibringen, da wie gesagt die meisten Leute deswegen nicht in Behandlung kamen. Die Anzahl der dadurch arbeitsunfähig gewordenen Arbeiter geht aus der folgenden Tabelle hervor, die den durchschnittlichen monatlichen Zugang an Kranken dieser Art für die Jahre 1921—1925 in Prozent der ortsansässigen Arbeiter verzeichnet:

Jan.	Febr.	März	Mai	Juni	April	Juli	Aug.	Sept.	Okt.	Nov.	Dez.
1,9	2,0	1,7	1,9	2,5	1,1	1,0	0,7	0,9	1,2	1,9	2,0

Die Dauer der Arbeitsunfähigkeit betrug in der Regel nur einige Tage, doch trat sie häufig bei den gleichen Leuten mehrfach ein. Persönlich habe ich den Eindruck gewonnen, daß die Kurve der Gesamtzahl der Fälle der Kurve der durch diese Störung arbeitsunfähig gewordenen parallel verläuft.

V. Beurteilung dieser Störung.

Die Kollegen bei den anderen Gesellschaften haben teilweise die Ursache für diese Gesundheitsstörung in einer zu großen Eintönigkeit der Nahrung gesucht. Gewiß war die Lebensmittelversorgung bei den

anderen Gesellschaften nicht ganz so gut wie bei der holländischen, aber auch bei ihnen konnte keine Rede von Eintönigkeit der Kost sein.

Über Erscheinungen von seiten des Magens unter dem Aufenthalt in Polargegenden haben *Berliner*[30] und *Hellpach*[31] berichtet, nach beiden handelt es sich dabei um Störungen, die durch die Polarnacht bedingt sind. *Berliner* gibt an, daß sich in der Polarnacht neben anfänglicher Schläfrigkeit, die später von Schlaflosigkeit gefolgt sei, Abneigung gegen Bewegungen, Gleichgültigkeit, Reizbarkeit abwechselnd mit Depressionen, Dyspepsien und Verdauungsstörungen entwickelten; alle diese Störungen seien die Folgen der durch die Polarnacht bedingten Blutarmut. *Hellpach* schildert als Folgen des Lichtmangels der Polarnacht das Auftreten von Blutarmut, sowie dadurch bedingter nervöser Erscheinungen. Nun habe ich aber in der mir zur Verfügung stehenden Literatur keine Angaben über die Entstehung von Anämien infolge der Polarnacht finden können, im Gegenteil hat der Arzt der norwegischen Framexpedition, *Blessing*[32], durch monatliche Blutuntersuchungen festgestellt, daß bei den Expeditionsteilnehmern keine anämischen Zustände in der Polarnacht eintraten. Gleiche Resultate ergaben meine eigenen Blutuntersuchungen an gesunden Spitzbergenüberwinterern, die ich in 3 Wintern anstellte; unabhängig von mir hat der norwegische Kollege *Broch** in Advent Bay (Spitzbergen) ebenfalls Hämoglobinbestimmungen und Erythrocytenzählungen gemacht und ist zum gleichen Resultat gekommen. Dem entsprechen auch die Tierversuche von *Oerum*[33] in künstlicher Dunkelheit. Sieht man sich allerdings die Leute nur äußerlich an, so kann man an Blutarmut denken. Auch unsere Leute zeigten nämlich blasse Gesichtsfarbe und selbst wenig durchblutete Schleimhäute; ganz besonders deutlich schien diese Gesichtsblässe, wenn man sich die Leute bei Wiederkehr der Sonne ansah. Doch wurden eigentlich nur die Leute davon betroffen, die sich beruflich und auch außerdienstlich in den Häusern aufhielten, dagegen zeigten die Draußenbeschäftigten eine ganz gesunde Gesichtsfarbe. Übrigens berichten *Blühdorn* und *Völker*[34], daß die wächserne Blässe der Haut und die geringe Durchblutung der Schleimhäute oft genug bei Kindern zu beobachten ist, die ein völlig normales Blutbild geben, auch entspricht nach *Alwens*[35] die Blässe alter Leute oft keinen nachweisbaren Blutveränderungen.

Wesentliche Blutveränderungen, die im Sinne einer Anämie zu deuten sind, bringt also die Polarnacht nicht mit sich, nach meinen Erfahrungen fehlen überhaupt körperliche Wirkungen, dagegen ist ihr Einfluß auf die Psyche recht erheblich. Aber selbst hierbei dürfte es sich kaum um eine reine Wirkung der Polarnacht handeln, vielmehr um eine Kom-

---

* Für die freundliche Überlassung seines Materials möchte ich Herrn Dr. *Broch* bestens danken. Näheres werde ich an anderer Stelle bringen.

bination von Dunkelheit und der gleichzeitig in den Polargegenden gegebenen Einsamkeit und Abgeschlossenheit von der gewohnten Welt. Depressive Zustände leichter Art sind nicht gerade selten, gelegentlich wechseln sie mit Erregtheitszuständen von gewöhnlich nur kurzer Dauer ab. Das Fehlen der gewohnten Ablenkungen von außen führt zu einer krankhaften Einstellung auf die eigene Person, bei einigen kommt es zu ausgesprochenen Selbstbeziehungsideen.

Weit verbreitet unter den Überwinterern ist die Schlaflosigkeit, die sich dadurch charakterisiert, daß das Einschlafen sehr erschwert oder gar unmöglich ist. Auch sie möchte ich unbedingt für psychisch bedingt erklären. Im Gegensatz zu *Berliner* sah ich sie sofort nach Einsetzen der Polarnacht eintreten, auch sie ist bei Beginn der Dunkelheit am ver-



Abb. 3. Barendsburg bei Mondenschein in der Polarnacht 1924. (Photographie van Verre.)

breitetsten und graduell am schwersten ausgebildet. Ich habe in den 5 Polarwintern, die ich in Spitzbergen verbrachte, nur einen Fall von anfänglicher Schläfrigkeit zu sehen bekommen und dieser betraf den schon erwähnten Mann mit dem sog. Magenkatarrh. Zur Behandlung kommt aus einem später noch zu besprechenden Grunde nur ein Teil der an Schlaflosigkeit leidenden Leute, daher kann meine folgende Statistik kein vollständiges Bild über die Größe der Verbreitung dieser Störung bieten, sie zeigt aber deutlich das Einsetzen gleich nach Beginn der dunklen Zeit.

Lichtverhältnisse und Zugänge an Schlaflosigkeit auf 100 Ortsansässige:
(Mittel von 1923—1925.)

Jan.	Febr.	März	April	Mai	Juni	Juli	Aug.	Sept.	Okt.	Nov.	Dez.
2,2	1,2	0,3	0,3	1,2	0,8	0,8	0,7	0,6	0,5	2,7	2,9

Sonne unter Horizont: 27. X. bis 15. II. — Mitternachtssonne: 19. V. bis 24. VIII.

Übrigens tritt bei den Leuten, die wenig oder gar nicht unter der Dunkelheit leiden, regelmäßig zu Beginn der neuen Polarnacht einige Tage diese Schlaflosigkeit auf.

Infolge dieser meiner eigenen abweichenden Beobachtungen bin ich zu der Überzeugung gekommen, daß das Krankheitsbild von *Berliner* aus zwei verschiedenen Komponenten besteht. Abstrahiert man daraus die von mir als Folgen der Polarnacht beschriebenen Symptome, so bleibt ein Komplex übrig, der für den Kenner der Vitaminliteratur sehr große Ähnlichkeit mit den infolge avitaminotischer Ernährung bedingten Krankheitserscheinungen von Versuchstieren hat, im übrigen aber auch dem von mir geschilderten Krankheitsbilde zu entsprechen scheint.

Da ich in der mir zur Verfügung stehenden medizinischen Literatur kein weiteres Material über diese Frage fand, ging ich ihr in der sonstigen Polarliteratur nach. Es war nun sehr interessant bei *Holmsen* zu finden, daß die alten norwegischen und russischen Jäger das Auftreten von Appetitlosigkeit, Schläfrigkeit und Gleichgültigkeit ganz anders beurteilten: für sie waren es die Initialsymptome des Skorbutes, den sie nicht nur aus dem Winter, sondern auch aus der Sommerzeit ihres Aufenthaltes auf Spitzbergen kannten und fürchteten. Sagt doch ein altes russisches Sprichwort, wenn man 2 Nächte hintereinander auf Spitzbergen gut schlafe, so sei der Skorbut nicht weit. Eine Auffassung, die übrigens auch bei unseren norwegischen Arbeitern noch gang und gäbe war, wie ich oft zu hören bekam, daher hielten sie auch die Behandlung der Schlaflosigkeit für gefährlich. In dieser Auffassung unserer Norweger liegt auch die schon genannte Unvollständigkeit meiner Statistik über Schlaflosigkeit begründet.

Auch über das apathische Stillsitzen bzw. Liegen in der Jagdhütte wußten diese Jäger als warnendes Symptom des kommenden Skorbuts Bescheid. Sie wußten auch, daß die Prognose hoffnungslos war, wenn der hieran Leidende nicht aus eigener Kraft oder durch gewaltsamen Zwang seiner Kameraden die Apathie überwinden konnte.

Wir sehen hier also eine ganz andere Deutung eines Krankheitsbildes, das dem restlichen Symptomenkomplex von *Berliner* und der von mir geschilderten Störung sehr ähnlich ist. Allerdings handelt es sich um eine Laienauffassung, die zwar auf guter Beobachtung und reichlicher Erfahrung beruht, aber von uns erst geteilt werden kann, wenn die medizinische Literatur über den Skorbut die gleichen Initialsymptome bietet.

Tatsächlich aber entspricht die *Funk*sche Beschreibung des Prodromalstadiums des Skorbuts sehr gut unserer Störung. Alle Symptome finden sich wieder bis auf die von *Funk* allein angegebene Dyspnoe.

Noch einleuchtender erscheint mir diese Deutung als Prodromium des Skorbuts nach dem Studium der Arbeiten von *Reyher*[36] über das Initialstadium des Barlow. Nach ihm beginnt der skorbutische Nähr-

schaden mit einer Verminderung des Appetites, einer Stimmungsverschlechterung und einer Herabsetzung des Gewebsturgors. Dem dürften bei meinen Beobachtungen die Appetitstörung, die depressive Stimmung und die spröde und fein schilfernde Haut entsprechen. An dieser Stelle möchte ich noch einmal betonen, daß ich nicht nur im Winter 1925/1926 bei einer Reihe von Leuten kleine hornartige Kegel an den Haarbälgen der Haut beobachtete, deren Farbe meist etwas dunkler als die der umgebenden Haut, weniger häufig glasigweiß war. Ein großer Teil der davon befallenen Leute konnte mir sicher angeben, daß sie früher diese Erscheinung nicht gehabt hätten. In der älteren Skorbutliteratur ist nach *Aschoff* und *Koch*[37] eine ähnliche Hautveränderung, die sog. Keratosis superficialis oder pilaris als erstes Skorbutsymptom angesehen worden, doch bezweifeln diese Autoren ihre Spezifität für den Skorbut. *Salle* und *Rosenberg* dagegen scheinen doch an einen Zusammenhang mit dem Skorbut zu glauben.

Die beiden folgenden Symptome sind nach *Reyher* dann Hemmungen des Gewichts- und Längenwachstums, die natürlich bei unseren erwachsenen Leuten nicht in Frage kommen. Bei den Spitzbergenkindern, es handelte sich oben nur um Kinder von Beamten, waren gröbere Störungen dieser Art nicht zu konstatieren. Diese Kinder haben natürlich mehr frisches Gemüse und Obst als unsere Arbeiter bekommen, anderseits ist aber nach *Funk* der Bedarf des wachsenden menschlichen Körpers an Vitamin C auch größer. Meine im Winter 1925/1926 begonnenen Messungen bei unseren Spitzbergenkindern ergaben ein völlig normales Längenwachstum. Bei den erstüberwinternden Kindern war auch das Gewichtswachstum ungestört, dagegen erreichten die Kinder, die schon länger als 1 Jahr auf Spitzbergen lebten, nicht ganz den normalen Gewichtsansatz ihrer Altersklassen. Nach den Angaben der Eltern litten diese Kinder auch an der beschriebenen Appetitstörung, eins von ihnen zeigte sich auch psychisch gegen das Vorjahr verändert: es war weinerlich und bewegungsunlustig ganz im Gegensatz zum Vorjahre, wo es stets in bester Stimmung war und selbst in der Polarnacht und bei jeder Witterung zum Spiel ins Freie drängte.

Weiter erwähnt *Reyher* eine Veränderung des Blutbildes, die in einer anfänglichen Polyglobulie und späteren sprungweise fortschreitenden Anämie besteht. Regelmäßige monatliche Blutuntersuchungen bei 2 Kindern ergaben eine geringe Polyglobulie (durchschnittlich 5,5 Millionen) bei etwas herabgesetztem Hämoglobingehalt (ca. 58 nach *Sahli*). Nach *Funk* scheint es beim Skorbut der Erwachsenen keine spezifischen Blutbefunde zu geben, doch berichten *Salle* und *Rosenberg* ebenfalls über Polyglobulien im Anfangsstadium. Meine regelmäßigen Blutproben bei Erwachsenen zeigten gleichfalls eine Vermehrung der roten Blutkörperchen.

Über das weiße Blutbild sagt *Reyher* nichts. *Hausmann* (*Funk*) fand eine Verringerung der Neutrophilen. *Salle* und *Rosenberg* beobachteten eine Lymphocytose bei normalen bzw. subnormalen Leukocytenzahlen. Ich selber fand bei den Erwachsenen wie den Kindern eine ausgesprochene Leukopenie mit relativer Lymphocytose.

Ob nun alle diese Blutbildveränderungen tatsächlich mit der Vitamin C armen Kost in unserem Falle in Zusammenhang stehen, erscheint mir fraglich, da ich schon nach 4 Wochen Spitzbergenaufenthalt Polyglobulie sowie Leukopenie mit relativer Lymphocytose feststellte. *Koumans* hat im Sommer 1925 nach Spitzbergen reisende Arbeiter untersucht und festgestellt, daß ihr Lymphocytenwert 35% bei der Ausreise und schon nach 10 Tagen Mitternachtssonne 37% betrug. Seine Mittelwerte für 26 Überwinterer betrugen zur gleichen Jahreszeit 34%. Jedenfalls liegen sowohl seine wie auch meine Werte hart an der oberen Grenze, wie *Schilling*[38] sie noch für normal ansieht. Vielleicht hat *Koumans* recht, wenn er hierin die Wirkung klimatischer Faktoren (Mitternachtssonne) sieht. Ich werde an anderer Stelle noch genauer über das Ergebnis meiner Blutuntersuchungen berichten. Jedenfalls entsprechen meine Befunde auffallend gut den Angaben der Autoren, die bei Skorbut das Blut untersuchten.

Weiter berichtet *Reyher* über eine Senkung der unspezifischen geweblichen Resistenz gegenüber Infektionen. Namentlich kommen grippale Infekte und Furunculosen in Frage. Nun konnte ich in jedem Frühjahr, sobald die ersten neuen Arbeiter ankamen, eine epidemieartige Erkrankung aller Überwinterer beobachten, die schlagartig einsetzte. Das Krankheitsbild zeigte neben höherem Fieber Kopfschmerzen, Rhinitis, Laryngitis, Tracheitis und Bronchitis, ist also der Grippe sehr ähnlich. Der Verlauf war sehr gutartig, zu Bronchopneumonien kam es sehr selten und sie verliefen immer überraschend gut. Auch grippale Winterepidemien kamen vor, die sich stets an einen Wettersturz von mehr als lokaler Bedeutung anschlossen. Auch hierüber werde ich noch an anderer Stelle Näheres bringen.

Auffallend häufig und langwierig im Verlauf sind auf Spitzbergen die Furunculosen. Gewöhnlich ist die Zahl der Fälle im Winter größer als im Sommer, nur im Sommer 1926 stieg die Zahl ganz erheblich an. Wie schon gesagt, war gerade in diesem Sommer die Versorgung mit frischen Gemüsen sehr gering: wir bekamen nur 2 Sendungen von Rotterdam, von denen die zweite erst im September in Spitzbergen ankam. Der Vorgeschichte dieser Sommerfälle bin ich genau nachgegangen: nur 1 Mann hatte auch in der Heimat Furunkel gehabt, mehrere hatten seit der Pubertätszeit nicht wieder daran gelitten, die große Mehrzahl war früher dauernd davon frei gewesen. Äußere Ursachen, wie Unsauberkeit, Arbeiten mit Ölen usw. kamen bei diesen Sommerfällen nicht in Frage, so daß auch hierfür die Entstehung auf

Grund der Nahrungszusammensetzung möglich ist. *Rosenfeld* hat in der Aussprache zu einem Vortrage *Jessners*[39] darauf hingewiesen, daß bei kohlehydratreicher Kost die vermehrte Hauttalgproduktion die Bakterienpfröpfe aus dem Halse der Talgdrüsen herausstößt und so die Haut vor Acne und Furunculose schützt. Nun habe ich zwar geschildert, daß unsere Leute verhältnismäßig viel Fett bekamen, doch war gerade im Sommer 1926 der Fettverbrauch geringer als in den Vorjahren. So bekannt auch die Neigung zu Furunculosen bei ausgebrochenem Skorbut ist, so habe ich doch nirgends in der Literatur finden können, daß Erwachsene schon im Beginn des Skorbuts an dieser Hauterscheinung gelitten hätten. Für Säuglinge hat *Reyher* allerdings Auftreten der Furunculose vor dem Manifestwerden des Skorbuts berichtet. Es besteht also jedenfalls die Möglichkeit, daß die Furunculosen auf Spitzbergen mit der Vitamin-C-Armut der Kost in Zusammenhang stehen.

Schließlich nennt *Reyher* die Durchlässigkeit der Blutgefäße, klinisch nachweisbar durch das Rumpel-Leedesche Stauungsphänomen; zum Auftreten nachweisbarer Blutungen gehört aber das Hinzukommen von Traumen oder irgendwelchen Reizen. Ich schilderte aus dem Winter 1925/1926 kleinste Hautblutungen, die hauptsächlich an den oberen Extremitäten lokalisiert waren. Es handelte sich einwandfrei um Petechien, was mir auch die Kollegen zugaben, denen ich sie an mir selbst demonstrierte. Zugeben muß ich aber, daß ich das Rumpel-Leedesche Symptom nicht einwandfrei nachweisen konnte. Doch hat auch *Reyher* betont, daß es erst sehr spät auftritt, so daß es zur Diagnose nicht zu verwerten ist. Die hauptsächlichere und primäre Ausbildung an den oberen Extremitäten bei meinen Fällen dürfte der Erklärung von *Salle* und *Rosenberg* für die Abhängigkeit der subcutanen Blutungen von mechanischen Insulten entsprechen, bei allen meinen Fällen wurden nämlich die Arme weit mehr als die Beine zu Arbeitszwecken gebraucht. Endlich wäre noch zu vermerken, daß entsprechend den Beobachtungen der anderen Autoren auch bei meinen Patienten die Hautblutungen als letztes Symptom des Krankheitsbildes verschwanden.

Wir haben also gesehen, daß eine Reihe weiterer Symptome, wie sie von *Reyher* u. a. für den entstehenden Skorbut angegeben werden, sich auffallend zahlreich auf Spitzbergen bei den Leuten fanden, die an der von mir geschilderten Störung litten, wenn auch vielleicht nicht für alle die gleiche Genese sicher zu beweisen war.

Für meine Erklärung des von mir geschilderten Krankheitsbildes als Prodromium des Skorbuts möchte ich aber noch ein überzeugendes Argument bringen. Bei dem sicher vorhanden gewesenen relativen C-Mangel in der Spitzbergenkost müssen sich Schwankungen in der Krankheitskurve ergeben, sobald neue C-Träger zur Verfügung stehen. Tatsächlich konnte ich feststellen, daß mit der Ankunft der Schiffe,

die frische C-Träger mitbringen, die Kurve der Krankmeldungen fällt. Diese Feststellung ist um so belangreicher, da die Gesamtkrankenzahl zum gleichen Termin immer steigt, was hauptsächlich auf das Auftreten grippaler Erkrankungen wie auch auf Krankmeldungen solcher Leute zurückzuführen ist, die wegen der bevorstehenden Abreise keine Lust zum Arbeiten mehr haben. In der Abb. 4 bringe ich die Zugänge an dieser Störung für das Jahr 1925 zugleich mit den Ankunftsdaten der Schiffe, soweit sie mir noch bekannt waren, und die von ihnen mitgebrachten frischen C-Träger. Diese Kurve dürfte auch ohne weitere Ausführungen beweisend sein, bemerken muß ich aber ausdrücklich, daß dieselbe Abhängigkeit auch für das Jahr 1924 besteht.

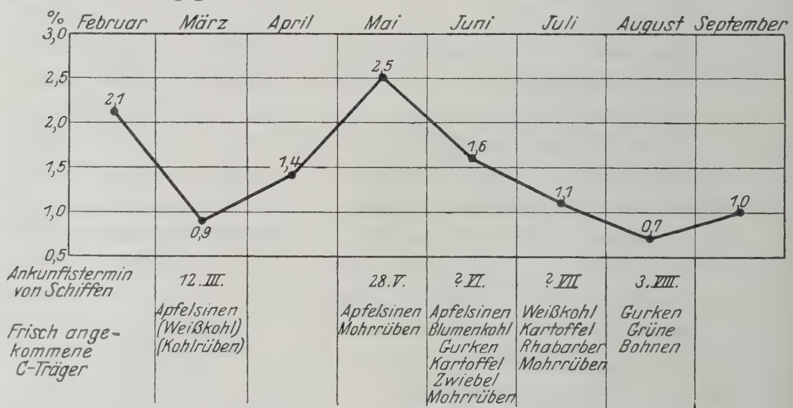


Abb. 4. **Krankmeldungen wegen des sog. Magenkatarrhs in % der Belegschaft 1925.**

Wenn die Zahl der durchschnittlichen Zugänge an dieser Störung leidender Leute nicht eine regelmäßige Zunahme der Fälle bis zum Mai ergibt, gegen dessen Ende das erste Schiff aus Rotterdam mit frischen Gemüsen kommt, so ist dabei zu berücksichtigen, daß wir in allen Jahren im April ein Schiff aus Norwegen hatten, das frische Apfelsinen, allerdings in geringer Menge für die Arbeiter, mitbrachte; im Jahre 1925 kam dieses Schiff schon Mitte März an. Diese Zufuhr eines wertvollen C-Trägers genügte, um die Zahl der Zugänge für diese Monate geringer werden zu lassen, konnte aber nicht verhindern, daß sie im nächsten Monat noch wieder anstieg, bis durch das erste Schiff aus Holland die Vitaminzufuhr stieg und damit die Krankheitsfälle verringert wurden.

Somit unterliegt es für mich keinem Zweifel, daß der sog. Magenkatarrh auf einen *relativen Mangel an Vitamin C* zurückzuführen ist. Fraglich allein bliebe noch die Zugehörigkeit der Obstipation zu diesem Krankheitsbilde, da dieses Symptom einerseits in der mir zur Verfügung stehenden Literatur nie erwähnt ist und anderseits durch die schlackenarme Kost auf Spitzbergen ausgelöst sein konnte. Da ich aber viele

Fälle von Obstipation oben zu sehen bekam, bei denen die anderen Symptome fehlten, ist der Grund für diese Erscheinung doch wohl in dem geringen Gehalt der Kost an Cellulose zu suchen.

Durch die geschilderte Störung ergeben sich für die Spitzbergengruben wenn auch nicht erhebliche, so doch sicher beachtenswerte Ausfälle an Arbeitskräften, so daß es angebracht erscheint, den Gehalt der Kost an Vitamin C möglichst anzureichern. In den Sommermonaten wäre dies bei häufigerem Schiffsverkehr ohne weiteres möglich. Zu bedenken ist aber, daß den Gesellschaften schon bei der bisherigen Größe der Einfuhr an frischen Gemüsen erhebliche Kosten infolge der großen Abfälle durch Fäulnis und Verwelken entstehen und außerdem der Vitamin-C-Gehalt der eingeführten Gemüse herabgesetzt ist. Auch lassen die Witterungs- und Eisverhältnisse im nördlichen Eismeer nicht zu, daß schon im März und April Schiffe mit größeren Mengen an frischen Vegetabilien nach oben gelangen können.

Bei der Unsicherheit der Haltbarkeit aller industriell hergestellten Vitamin-C-Präparate möchte ich ihrer Einführung nicht das Wort reden. Vielmehr rate ich dringend, frische Gemüse im Lande zu erzeugen. Die Lichtverhältnisse gestatten es unbedingt, daß man in heizbaren Gewächshäusern dort im April frische Blattgemüse in ausreichender Menge haben könnte. Da norwegische Versuche mit Freikulturen von Gemüsen im Sommer 1925 in Kings Bay nach Zeitungsnachrichten gute Resultate gezeigt haben, kann man für die Sommermonate sicher auch mit einer ausreichenden Produktion von Gemüsen in Mistbeetpflanzungen rechnen.

Daß eine Reihe von kleineren Unzulänglichkeiten in der Lebensmittelversorgung noch abzuändern sind, ist der Leitung der holländischen Gesellschaft nur zu bekannt und sie hat den besten Willen, diese so schnell wie möglich herzustellen, was allerdings auf Spitzbergen bei der großen Entfernung vom Mutterlande und der Kürze des dortigen Sommers noch einige Zeit dauern wird. So plant die Gesellschaft den Bau eines neuen ausreichend großen Lebensmittelmagazines, das zentral geheizt werden soll. Weiter ist beabsichtigt, die durch Feuer zerstörte Arbeitermesse mit ihren Küchen, Lebensmittellagerräumen und Kartoffelkellern in günstigerer Lage und mit vielen Verbesserungen wieder aufzubauen. Anerkennenswert sind auch die Bemühungen der Gesellschaft zur Lösung der Trink- und Gebrauchswasserfrage. Während man im Sommer die offene, aus einem Schneeschmelzbach gespeiste Wasserleitung beibehalten will, beabsichtigt man im Winter kondensiertes Meerwasser zu benutzen, das warm in gegen Kälte isolierten Röhren in ständiger Bewegung durch die ganze Siedlung kreist und in jedem Hause abgezapft werden kann, damit dürfte unter Spitzbergenverhältnissen die idealste Lösung der Wasserfrage gefunden sein.

Spitzbergen-Lagerzeiten

Die erste Zahl in jeder Spalte gibt an, wieviel Monate der C-Träger auf Spitzbergen

	1923		1924									
	N.	D.	J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	
Kartoffel	1!* 500	2! 500	3! 500	4! 500	5! 500	6! 500	0 500	1 500	2—0 500	1 500	1 500	2—
Zwiebel	1! 44	2! 31	3! 30	4! 21	5! 31	6! 23	7! 32	8! 28	9! 14	10! 10	4 27	5
Mohrrüben	1! 12	2! 31	3! 20	4! 7	5! 6	6! 6	—	1 11	2 5	0 5	1 5	1
Weißkohl	1! 24	2! 15	—	—	—	—	—	1 5	—	2 2	1 3	1
Kohlrüben	1! 1	—	—	—	—	—	0 2	1 4	—	3—0 2	1—0 3	1
Rhabarber	—	—	—	—	—	—	—	1 2	—	—	—	
Apfelsinen	—	—	—	—	—	0 2	—	—	—	—	—	
Blumenkohl	—	—	—	—	—	—	—	—	0 5	—	—	
Gurken	—	—	—	—	—	—	—	0 5	—	—	0 5	
Grüne Bohnen	—	—	—	—	—	—	—	0 2	—	—	—	
Äpfel	1! 37	2! 30	3! 52	4! 49	—	—	—	—	—	—	—	1
Tomaten-Konserven	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	11! 1	12
Multebeeren	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Preiselbeeren	1! 21	—	3! 8	—	—	—	—	—	—	—	—	
Rotkohl	1! 23	2! 14	—	—	—	—	—	—	2 3	3 3	4 4	
Rote Bete	1! 8	2! 5	—	—	—	—	—	—	—	0 2	1 1	
Büchsen-Endivie	—	—	3! 2	4! 1	5! 1	6! 2	—	8! 8	9! 7	—	—	
„ -Kopfsalat	—	—	3! 2	4! 1	5! 3	6! 2	7! 4	8! 3	9! 8	—	—	
„ -Erbsen (grüne)	—	—	—	—	—	—	7! 12	1 8	—	—	—	
„ -Schneidebohn.	—	—	—	—	—	—	7! 16	8! 9	—	—	—	
„ -Mohrrüben	—	—	—	—	—	—	7! 12	8! 12	2 1	—	—	
„ -Spinat	—	—	3! 1	4! 4	5! 3	6! 7	7! 5	8! 6	9! 1	—	—	
„ -Bohnen (große)	—	—	3! 1	4! 2	—	—	—	—	—	—	—	
„ -Savoyerkohl	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
„ -Früchte (div.)	1! 22	2! 25	3! 9	4! 27	5! 25	6! 18	7! 11	—	—	—	—	
Sauerkraut	1! 7	2! 9	3! 9	4! 8	5! 10	6! 13	7! 11	—	9! 4	10! 2	11! 9	12
Dörrgemüse	1! 3	—	—	4! 3	5! 3	6! 3	0 1	1 3	—	—	4 3	
Dörr-Äpfel	1! 10	2! 17	3! 13	4! 6	5! 10	6! 5	0 5	1 11	2 10	3 12	1 9	2
„ -Pflaumen	1! 3	2! 3	3! 4	4! 5	5! 2	6! 4	7! 12	8! 6	2 9	3 8	4—1 13	2
„ -Aprikosen	—	—	3! 1	4! 1	5! 3	6! 1	—	8! 3	—	—	—	
Salz-Gurken	1! 11	2! 18	3! 5	4! 1	5! 8	6! 1	—	—	—	—	—	
„ -Schneidebohnen	—	—	—	—	5! 10	6! 10	7! 3	8! 4	9! 3	10! 2	11! 5	12
„ -Rotkohl	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
„ -Endivie	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
ungezuckerte Milch in Büchsen	1! 53	2! 57	3! 57	4! 57	5! 57	6! 61	7! 97	8! 70	2 65	3—1 54	2 58	3
gezuck. Milch i. Büchsen	1! 29	2! 25	3! 28	4! 28	5! 27	6! 23	—	8!-0 15	1 22	2 23	3—2 26	3
Rindfleisch	1! 126	2! 107	3! 86	4! 60	5! 52	6! 47	0 60	I 119	I 137	I 139	I 141	II
Schweinefleisch	— 11	—	— 25	— 51	— 69	— 88	— 110	— 25	—	—	—	
Corned beef i. Büchsen	1! 14	2! 13	3! 11	4! 12	5! 12	6! 12	7! 17	8! 7	—	—	—	
Ochsenlappen i. Büchs.	1! 6	2! 6	3! 6	4! 7	5! 6	6! 6	7! 6	8! 7	9! 1	—	—	5—
Fleischklöße i. Büchsen	1! 2	2! 10	3! 10	4! 10	5! 10	6! 10	7! 6	8! 3	—	—	—	1
Hammelfleisch mit Kohl in Büchsen	—	2! 22	3! 22	4! 11	5! 22	6! 22	7! 17	8! 1	9! 6	—	—	
Rindfleisch gesalzen	1! 78	2! 62	3! 40	4! 40	5! 27	6! 52	7! 68	8! 55	2 33	3—1 46	2 6	3
Schweinefleisch gesalz.	1! 13	2! 14	3! 30	4! 31	5! 27	6! 20	7! 29	1 27	2 15	3—1 21	2 61	3
Hammelfleisch gesalzen	1! 3	2! 11	3! 16	4! 11	5! 11	6! 11	7! 7	—	—	—	—	3
Dorsch-Kaviar	1! 2	2! 2	3! 4	—	—	6! 1	7! 2	—	9! 2	10! 2	—	12
Seefisch	1! 30	—	—	—	—	0 30	0 88	0 115	1—0 96	1—0 77	1 74	0

* Das Ausrufungszeichen bedeutet, daß der betreffende Stoff mindestens so lange lag

ftagesrationen der Vit.-C-Träger.

Konsum lagerte; die zweite Zahl ist die durchschnittliche Kopfration in Gramm.

		1925												1926	
	D.	J.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.	J.	F.
00	3 500	4 500	5 500	6 500	6 500	7—1 378	0 467	1—0 500	1 490	2 500	1 500	2 500	3 500	4 500	5 500
15	5 24	6—4 18	5—4 7	5 7	6 8	7 9	0 12	1 7	2—1 11	2 20	2 51	3 26	3 11	4 32	5 26
15	2 7	—	—	—	—	6 3	0 9	0 7	—	—	—	—	—	—	—
6	2 7	—	—	0 5	—	2 3	0 15	0 6	1—0 7	1 3	1 58	2 10	—	—	—
13	2 26	3 14	—	0 3	—	—	—	—	—	—	1 9	2 11	—	—	—
.	—	—	—	—	—	—	—	1—0 5	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	0 14	—	1—0 1	0 3	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	0 10	1 5	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	0 12	1 12	0 13	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	0 2	—	—	—	—	—	—
51	2 42	3 24	—	—	—	—	—	—	—	—	0 17	1 59	—	—	—
2	—	15! 1,4	—	—	—	—	—	—	—	—	5 3,4	6 5	6 5	7 5	8 6
	—	—	—	—	—	9 1	—	11 8	12 4	—	—	—	3 11	4 4	5 6
	—	—	—	—	8 1	—	—	11 20	—	13 5	1 27	2 13	3 38	4 40	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	0 8	1 14	1 42	2 23	3 11	—	—
17	2 13	—	—	—	—	—	0 11	—	0 4	1—0 14	1 46	2 22	3 5	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4 5	5 9	6 15	7 11
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	14 1	5 8	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3 9	4 5	5 10
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6 9	7 3	8 1
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1 8	—	3 6	4 1	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5 4	6 10	7 8
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	12 20	13 1	14 11	15 10	16 5
	—	—	—	—	9 4	10 1	11 0,5	12 3	—	—	—	14 15	15 32	16 10	—
	3 40	—	5 32	—	7 15	—	—	—	—	—	13 30	14 20	15 46	16 30	17 45
	—	—	—	—	—	—	—	1 2	—	1 10	2 27	3 10	—	5 4	6 6
,5	—	—	9 0,5	—	11 0,2	—	13 1	14 1	—	16 0,5	—	—	—	—	—
12	4 10	5—4 14	5 12	6 17	7 11	8 17	9 12	10 21	11 13	12 19	—	14 17	15 2	16 8	17 10
12	3 15	4 13	5 14	6 13	7 17	8 8	9 11	10 9	11 6	12 9	—	14 5	15 15	16 11	17 9
3	2 2	3 3	4 6	5 3	6 1	7 3	8 2	9 2	—	—	—	—	14 11	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	21! 11	1 4	2 6	—	2 8	3 4	—	—
	—	—	—	—	18! 2	—	—	0 13	0 4	1 8	—	3 10	4 4	—	6 7
	14! 5	—	—	6 2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	11 2	—	—	—	—	—	17 8
44	4 51	4 51	5 52	6 86	7 82	8 74	9 76	21! 74	22! 71	1 69	2 91	3 68	4 67	5 69	6 68
30	4 34	5 24	6 32	7 32	8 27	9 26	10 26	11 16	12 13	13 26	13 31	14 25	15 15	16 23	17 25
34	III 99	IV 98	V 71	VI 56	VII 25	VIII 30	0 64	I 56	I 45	II 86	1 125	2 161	3 167	4 206	5 214
3	— 21	—	— 35	— 56	— 99	— 68	— 25	— 42	— 61	— 34	—	—	—	—	- 112
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	13 10	14 15	—	—	—
35	3 63	4 64	5 64	6 44	7 57	8 51	9 43	10 61	11 64	12 74	—	14 51	—	16 10	—
33	3 63	4 63	5 63	6 63	7 71	8 52	9 46	10 51	11 62	12 56	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
38	—	—	—	6—5 5	6 5	7 17	7 30	8 10	2 22	3 13	—	12 4	—	—	—
18	3 5	4 15	5 20	6 35	7 64	8 18	0 8	1 3	2 12	3 20	4 34	5-2 26	—	4 10	5 19
13	3 73	4 73	5 69	6 45	—	7 20	0 5	1 5	2 6	3 6	12 34	—	—	15 14	16 11
	—	15! 1	16! 1	17! 1	—	19! 1	20! 1	14 3	15 2	16 2	—	18 1	19 2	20 1	21 3
	—	—	—	0 87	1 30	2—0 14	0 107	1—0 96	1 17	0 40	1 155	2 19	3 15	4 26	—

licht noch etwas länger.

Literatur.

[1] *Holmsen*, Spitzbergens Natur und Geschichte. 1912. — [2] *Hoel*, The coal deposits and coalmining of Svalbard. Oslo 1925. — [3] *Klees*, Ausbeutung und wirtschaftliche Bedeutung des Kohlevorkommens auf Spitzbergen. „Glück auf" 1925, Nr. 40. — [4] *Funk*, Die Vitamine. 1924. — [5] *Kestner* und *Knipping*, Die Ernährung des Menschen. 1926. — [6] *Juckenack*, Unsere Lebensmittel vom Standpunkt der Vitaminforschung. 1923. — [7] *Umber*, Skorbutgefahr für die großstädtische Bevölkerung. Med. Klinik 1922, S. 851. — [8] Jahrbuch des norwegischen meteorologischen Instituts zu Oslo 1924 u. 1925. — [9] *Gralka*, Jahrb. f. Kinderheilk. **101**, 265. 1923. — [10] *Schmitt*, Vitaminprobleme in der Kinderheilkunde (Sammelreferat). Med. Klinik 1925, S. 593. — [11] *Salle* und *Rosenberg*, Über Skorbut. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1920, Nr. 19. — [12] *Berg* und *Vogel*, Die Grundlagen einer richtigen Ernährung. 1925. — [13] *Faßbender*, Einführende Bemerkungen zum Arbeitsproblem des Fachausschusses Krankenhaus, Gruppe Nahrungsmittel. Zeitschr. f. d. ges. Krankenhauswesen 1927, S. 297. — [14] *Weitzel*, Die neu entdeckten Nährstoffe: Viatmine. 1926. — [15] *Nassau* und *Meyer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 31. — [16] *Vogt*, Die Bedeutung der sogenannten Avitaminosen für das Kindesalter. Med. Klinik 1921, S. 985. — [17] *Kügelgen*, Die Mangelkrankheiten. 1925. — [18] *Koumans*, Over lymfocytenwaarden en lymfocytaire functies naar aanleiding der tropenlymfocytose. 1926. — [19] *Stepp*, Vortrag auf der 89. Vers. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte. Münch. med. Wochenschr. 1926, S. 1820. — [20] *Meyer* und *Nassau*, Unter- und Überernährung beim unnatürlich ernährten Säugling. Therapie d. Gegenw. 1925, H. 6. — [21] *Schmitt*, Neuere Milchgemische in der Diätetik der Säuglinge (Sammelreferat). Med. Klinik 1924, S. 1084. — [22] *Schall* und *Heisler*, Nahrungsmitteltabelle. 1925. — [23] *von Hahn*, Kolloidbiologische Studien über Oberflächenaktivität und Vitaminwirkung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **208**, H. 5/6; Zur Kolloidchemie des Vitaminproblems. Kolloid-Zeitschr. **34**, H. 5; Über eine Ursache des Ausbruchs von Skorbut. Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 31. — [24] *Poulsson*, Über das fettlösliche Vitamin. Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 1. (Referat der Med. Klinik 1926, S. 346.) — [25] *Abels*, Über Avitaminosen und Hypovitaminosen. Münch. med. Wochenschr. 1927, Nr. 4—7. (Referat der Med. Klinik 1927, S. 960). — [26] *Rubner*, Die Beziehungen zwischen Nahrungsaufwand und körperlichen Leistungen der Menschen. Naturwissenschaften 1927, S. 203. — [27] *Gigon*, Die Arbeiterkost. 1914. — [28] *Maier*, Vom Salz. „Natur" 1926, Nr. 29. (Referat der Med. Klinik 1927, S. 960.) — [29] *Trumpp*, Ernährungsprobleme. Münch. med. Wochenschr. 1926, S. 1979. — [30] *Berliner*, Der Einfluß von Klima, Wetter und Jahreszeit auf das Nerven- und Seelenleben. 1914. — [31] *Hellpach*, Die geopsychischen Erscheinungen. 1923. — [32] *Blessing*, Von der norwegischen Framexpedition. Dtsch. med. Wochenschr. 1897, S. 251. — [33] *Oerum*, Über die Einwirkung des Lichts auf das Blut. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **114**. 1906. — [34] *Blühdorn* und *Völkers*, Krankheiten des Säuglings- und Kleinkinderalters. Med. Klinik 1924, Beiheft. — [35] *Alwens*, Vortrag auf dem 38. Kongr. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med., Bericht siehe Therapie d. Gegenw. 1926, S. 222. — [36] *Reyher*, Die Bedeutung der Vitamine für die Ernährung und Ernährungsstörungen des Säuglings. Arch. f. Kinderheilk. **76**; Zur Pathogenese der Ernährungsstörungen des Säuglings. Klin. Wochenschr. **3**, Nr. 6; Zur Frage des Gehalts der Frauen- und Kuhmilch an antiskorbutischen Stoffen. Arch. f. Kinderheilk. **77**. — [37] *Aschoff* und *Koch*, Skorbut. Eine pathologisch-anatomische Studie. Jena 1919. — [39] *Schilling*, Das Blutbild und seine klinische Verwertung. — [39] *Jessner*, Die Pyodermien und ihre Behandlung. Med. Klinik 1927, S. 1202.

(Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik. — Direktor: Geh.-Rat Professor Dr. *W. His.*)

Über einen als Herzfehler erscheinenden Fall von „Innenkörperanämie", aufgedeckt als chronische Antifebrinvergiftung und Coffeinsucht.

Von

Prof. Dr. Viktor Schilling, Berlin.

Mit 8 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 29. Mai 1928.*)

Ein außerordentlich merkwürdiger Fall von „Herzfehler" mit Anämie und Cyanose, der jahrelang der ärztlichen Diagnostik die größten Schwierigkeiten bereitete und psychologisch recht interessant ist, verdient als ein unbekanntes klinisches Krankheitsbild eine genaue kasuistische Wiedergabe.

Am 7. X. 1926 wurde auf der Station E der I. Medizinischen Klinik Berlin eine Patientin M. Sch. eingeliefert mit der Aufnahmediagnose: „*dekompensierter Herzfehler*". Sie war unverheiratet, 39 Jahre alt, Büroangestellte.

Die Vorgeschichte nach den Angaben der Patientin, die im Laufe der Beobachtung verschiedentlich ergänzt wurde, ergab etwa folgendes:

Pat. hat nach den üblichen Kinderkrankheiten (Masern, Scharlach, Diphtherie, Keuchhusten) mit 17 Jahren einen Gelenkrheumatismus durchgemacht und sich seitdem nicht wieder ganz gesund und arbeitsfähig gefühlt. Sie litt häufig an Kopfschmerzen und Schwindelanfällen. Sie führte ein ziemlich wechselndes Leben, ging aus Bromberg 1907 (mit 20 Jahren) nach Petersburg, wo sie einem als Photographen tätigen Bruder beruflich half; sie empfing, beteiligte sich aber auch am Entwickeln und anderen photographischen Arbeiten, *wobei sie einige chemische Kenntnisse erwarb.* 1908 machte sie einen Typhus durch; außerdem litt sie in der Stadt viel an Fiebern, wahrscheinlich an *Malaria.* Sie erhielt Chinin, besserte sich aber erst dauernd, als sie die Stadt verließ und auf das Land hinauszog. Sie knüpfte dort auch Beziehungen zu einem *chemisch ausgebildeten* älteren Brauereibesitzer an. 1914 kehrte sie nach Deutschland zurück; ihre Brüder fielen im Kriege, so daß sie allein stand, vor allem, nachdem auch der Brauereibesitzer verstorben war, der sie unterstützt hatte. Sie arbeitete als Buchhalterin, war aber schon von 1917 an etwa wegen „*Herzbeschwerden*", *verbunden mit schlechtem und „blauem" Aussehen,* ihrem Berufe nicht recht gewachsen, so daß sie oft aus-

setzen mußte und schwer eine zusagende Tätigkeit fand. 1920 machte sie eine schwere Grippe durch, die durch Rippenfellentzündung kompliziert wurde. Danach nahmen die Herzbeschwerden sehr zu, so daß *ein zurückgebliebener Herzfehler* angenommen wurde (Dr. *Mandel* 1920). 1921 kam sie zur Kur nach Altheide. Sie besserte sich dort wesentlich; doch nahm man auch dort einen zurückgebliebenen Herzklappenfehler an. *Schon damals erreichte ihr „blaues" Aussehen solche Grade, daß sie auf der Straße Schleier tragen mußte,* um nicht aufzufallen, und daß sie sehr schwer neue Arbeit fand, obgleich sie sich viele Mühe gab. Sie arbeitete daher nur mit Unterbrechungen und blieb lange Zeiten zu Hause bei Wirtsleuten, mit denen sie sich angefreundet hatte und die ihr zeitweise ohne Entgelt Wohnung und Unterhalt gewährten. Die Wirtin bestätigte, unabhängig befragt, daß die P. schon bei ihrer ersten Aufnahme in ihrem Hause 1917 *auffällig blau* im Gesicht ausgesehen habe, daß sich dies später aber immer mehr verstärkte. Sie war dann wiederholt in Zwischenräumen in Behandlung, meistens wegen ihren Herzbeschwerden, die zeitweise zu Knöchelödemen führten. 1924 war sie von Januar bis März, 1925 von Mai bis Juli im Urbankrankenhause, 1926 Februar bis April im Lankwitzer Krankenhause, bald nachher vom Juni bis Oktober in Lindow in der Mark in einem Genesungsheim auf Kosten der Stadt Berlin. Seit November 1924 bezog P. wegen 100proz. Arbeitsunfähigkeit eine Rente von der Invaliditätsversicherung und eine Zulage von 16,50 Mark seitens des Magistrates, bei dem sie als Buchhalterin gearbeitet hatte. Ihr Zustand hatte sich immer weiter verschlechtert, statt gebessert, so daß sie am 10. X. 1926 die Medizinische Poliklinik in der Ziegelstraße zu einer gründlichen klinischen Untersuchung aufsuchte. Die Diagnose lautete auf *Herzfehler*, Hypertrophie des linken Ventrikels und Lebervergrößerung. Der Blutdruck betrug 135 mm. Über der Herzspitze wurden systolische Geräusche verzeichnet.

Nachträgliche Ergänzung der Anamnese: 20. V. 1924. Auszug aus dem Krankenblatt Städt. Krankenhaus am Urban (Dr. *Wagner*): Diagnose Neurosis cordis. Herz: Keine Verbreiterung. Töne leise, leichtes systolisches Geräusch, regelmäßige, nicht beschleunigte Aktion. Milz, Leber o. B. Urin: Albumen opalescierend; reichlich Leukocyten, einzelne Erythrocyten und granulierte Zylinder. Klagen über Herzklopfen und Atemnot. 1. VI. 1924. „Patientin ist heute stark cyanotisch, Lippen und Fingernägel bläulich verfärbt, Herzklopfen, Schmerzen in der Herzgegend, die zum linken Arm ausstrahlen. Herzbefund unverändert."

Ähnliche Anfälle vor dem 14. VI. Am 15. VI. gegen 7 Uhr abends plötzlich heftiges Herzklopfen, Beklemmung, Angstzustände usw., desgleichen am 16. VI. Am 18. VI. dauernd hoher Puls, sieht cyanotisch aus, dann Besserung und Nachlassen des cyanotischen Aussehens. 28. VI. erneut cyanotisch. 3. VII. starker Wechsel im Aussehen. *P. fühlt sich viel wohler, wenn sie cyanotisch aussieht* (!!). Entlassung am 19. VII. 1924, weil Cyanose in letzter Zeit selten geworden ist.

Wiederaufnahme am 22. I. 1925. Diagnose: Gefäßneurose. P. ist hochgradig cyanotisch und sehr dyspnoisch. Cyanose der Haut und Schleimhäute. Geringe Knöchelödeme. Am 7. III. nach ähnlichem Verlaufe wie früher: Noch zeitweise, besonders bei längerem Aufsein hochgradige Wangen- und Lippencyanose. Herzbefund, wie früher, ohne stärkere Veränderung des Herzens. Temperaturen zeitweise bis 38°; allerdings bronchitische und pleuritische Beschwerden (Röntgenologisch: Zacke am rechten Zwerchfell.)

Die III. Medizinische Klinik und Poliklinik teilte mit:

M. Schulz kam am 14. I. 1926 in Behandlung wegen Herzbeschwerden. Es wurde eine Mitralinsuffizienz festgestellt; Gesicht und Lippen waren bläulich verfärbt. Corium: Systolisches Geräusch. Röntgen: Verbreiterung des linken Ventrikels. Blutdruck 135. Puls 102. Hepar vergrößert. Reflexe und Urin o. B. P. kam nicht mehr zur Untersuchung.

Eine dem Krankenblatt beiliegende Fernskizze des Herzens ergibt normale Herzfigur. Längsdurchmesser 11,4 cm. Abstand von der Mittellinie rechts 3,7 cm, links 3,5 cm.

Auszug aus dem Krankenblatt Lankwitz: Diagnose Vitium cordis, Neurasthenie. Vom Wohlfahrtsamt überwiesen; will in letzter Zeit Anfälle von Bewußtlosigkeit für $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde gehabt haben. Beim Erwachen völlig unorientiert gewesen. Bei der Aufnahme geringe Cyanose. Herzbefund: Größe normal; keine Geräusche. Milz und Leber nicht vergrößert. Puls regelmäßig. Am 3. II. 1926 wird Pat. im Bett in somnolentem Zustande angetroffen, ist stark cyanotisch. Es wird bei ihr ein Röhrchen mit Luminaltabletten angetroffen (Pat. leugnete dies bei uns energisch und behauptet, daß es ihre Coffeintabletten gewesen seien, deren Zusammensetzung sie aber nicht preisgab). „Die starke Cyanose wird bei der dauernd Bettruhe haltenden Patientin auf Luminalmißbrauch zurückgeführt.“ 30. III. 1926. „Von den gelegentlich wieder auftretenden Anfällen mit leichter Cyanose keine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Bei der Pat. werden Coffeinpulver gefunden, die sie sich angeblich von Bekannten hat besorgen lassen.“ Entlassung: „Die unklaren Anfälle von Atemnot mit Cyanose werden auf Mißbrauch von Arzneimitteln, vornehmlich Coffein und Luminal, bezogen, im übrigen handelt es sich unserer Auffassung nach um ein kompensiertes Mitralvitium.“ (Ein Röntgenbefund vom 5. II. gab mitrale Konfiguration, erhebliche Rechtsverbreiterung, breite Aorta an.)

Im November 1926 suchte sie dann unsere Klinik auf, da ihre Beschwerden ihr das Aufsein unmöglich machten.

Die Regel war normal. Geschlechtskrankheiten wurden abgeleugnet. Gynäkologische Erkrankungen hatten nie bestanden.

Klagen der Patientin: Schwächegefühl, Neigung zu Schwindeln, Ohnmachtsanwandlungen, Herzklopfen, Herzstiche, Atemnot. Unfähigkeit zu körperlichen und schnelles Nachlassen bei geistigen Anstrengungen. In Lindow kam zu ihren alten Beschwerden wieder eine Rippenfellreizung rechts hinzu (23. IX. 1926), von der sie noch Stiche und Schmerzen in der rechten Seite zurückbehielt. Zeitweise bestand Fieber, dasis e schon seit 1920 immer wieder bemerkt hatte. Der behandelnde Arzt habe neben Herzfehler durch Bakterien auch an Malaria gedacht. Die Leber sei geschwollen gewesen. Die Wirtin gab an, daß die Pat. kurz nach ihrem Aufenthalte in Lankwitz starrkrampfartige Anfälle gehabt habe, so daß man sie einen Nachmittag für tot hielt.

Bezüglich ihrer Behandlung gab die Pat. an, daß sie sehr viele Mittel gebraucht habe, meist Herzmittel, Digitalis, auch Coffein usw., doch habe nichts recht geholfen. Auch Schlafmittel habe sie zeitweilig erhalten: Sulfonal, Somnifen, Veronal, Noktal u. a. zeitweise auch Morphium.

Gegen ihren sehr schweren Stuhlgang habe sie manchmal viele Mittel nötig gehabt (Isticin, Isacen u. a.). Von selbst wäre oft 8 Tage lang kein Stuhl eingetreten; dieser sei dann sehr hart und dunkel gewesen. Der Urin wäre oft sehr dunkelbraun.

An nervösen Störungen habe sie viel gelitten. Sie habe oft Konzerte usw. aufgeben müssen, da sie sich zu nervös fühlte. In den Waden habe sie oft ziehende Schmerzen und Kriebeln und Ameisenlaufen in Händen und Füßen. Die Fingerspitzen würden leicht taub. Die Hände würden bis zur Wurzel weiß und stürben dann ab. Die Beine knickten zusammen. Zeitweise habe sich Wasser angesammelt und sie habe zur Stütze der Füße stets hohe Stiefel tragen müssen.

Klinischer Befund: P. ist eine gut aussehende, allerdings jetzt recht elende Frau von gracilem Bau. Das Fettpolster ist gering.

Sehr merkwürdig ist die *Gesichtsfarbe der Patientin, die weithin auffällt. Vorherrschend ist eine schwere Cyanose von einem eigentümlichen, oft fast veilchenblauen Ton.* Die schmalen Lippen erscheinen dann wie blaue Striche (wie mit Tintenstift angefärbt). Die Wangen sind bleich, mit bläulichen hektischen Flecken, die bei Erregung ganz besonders scharf und unheimlich blau heraustreten. Die Augen sind tief bläulich umrändert. Auch die Ohren, Fingernägel, Fußnägel fallen durch den leichenhaft blauen Farbton oft auf. Noch seltener wird der Farbton durch eine zeitweise sehr deutliche grünlichgelbe Zusatzfärbung, die in den Skleren wie bei Anämia perniciosa erscheint und dem Gesicht der P. einen *fast erdfarbenen fahlen Mischton* gibt. Die Farbe ist so auffallend, daß auch den Studenten das Aussehen der P. oft zu Fragen Anlaß gab; allerdings wechselte das Bild sehr stark, ohne je ganz zu verschwinden.

Hals- und Rachenorgane: o. B.; Gebiß mangelhaft, teilweise gut ersetzt.

Drüsen: o. B.

Nerven: alle Reflexe regelrecht. Keine deutlichen Störungen der Hautsensibilität. Klagen über Paraesthesien (s. o.).

Brustkorb: gut und symmetrisch gebaut, bei der Atmung gleichmäßig ausgedehnt. Bei angeblichen Bruststichen wird die rechte Seite leicht geschont.

Lungen: Atemgeräusche rein und vesiculär. Grenzen regelrecht, unten gut verschieblich in Höhe des 10./11. Brustwirbeldornes. Klopfschall o. B. Zeitweise wurden über den abhängigen Partien unten rechts entsprechend der angegebenen Rippenfellschmerzen leichte katarrhalische Geräusche wahrgenommen; kein Reiben.

Herz: Grenzen und Figur perkutorisch regelrecht. Linke Grenze in der Medioclavicularlinie, rechte am r. Sternalrand. Leichtes systolisches, tageweise sehr verschiedenes Geräusch über der Spitze, das auch über den anderen Ostien leise hörbar ist. Keine Akzentuation der zweiten Töne; Spitzenstoß im 5. Intercostalraum. Puls: im allgemeinen regelmäßig, um 80 Schl. i. d. M., zeitweise beschleunigt bis 110 und 120 Schl., besonders bei Erregung unregelmäßig; ab und zu Extrasystolen. Arterie: ganz weich, mäßig gefüllt. Blutdruck: 120/85.

Bauch: weich, nirgends gespannt.

Leberrand eben fühlbar; Grenze schneidet mit dem Rippenrande ab. Milz: *deutlich verhärtet und den Rippenbogen eben überragend fühlbar;* zeitweise während der Beobachtung größer und kleiner werdend. Perkutorisch verbreitert.

Oberfläche glatt, rundlich, undeutliche Einziehungen.

Gallenblasengegend wenig empfindlich; keine Resistenz fühlbar. Darm, Harnwege o. B.

Stuhlgang: dunkel gefärbt, oft angehalten. *Knöchel:* kein Ödem zur Zeit.

Blutserum: deutlich gelblich gefärbt. Hijmans van den Bergh direkte Reaktion negativ, indirekte Reaktion schwach positiv, unter 0,05 mg.

Urin: zeitweise ziemlich dunkelbräunlich. Vereinzelte Epithelien und Leukocyten. Albumen und Zucker negativ. Gallenfarbstoffe: zeitweise etwas Bilirubin ganz schwach positiv, Spuren von Urobilin wechselnd, ebenso Urobilinogen manchmal schwach vermehrt.

Blutkörperchensenkung:

nach 1 Stunde	24 mm
„ 2 Stunden	41 „
„ 24 „	115 „

Temperatur: zeitweise kleine Fieberzacken bis 38,8° rektal; dauernd erhöhte Temperatur zwischen 37,5—37,8° rektal.

Blutbefund: E. 4300000, Hb. 70%; L.: Oligocytose, Oligochromie. Anisocytose, etwas Poikilocytose. Keine Megalocyten. Etwas Polychromasie. Blutplättchen reichlich. Index: $\frac{70}{86} = 0{,}81$.

Hämogramm:

L.-Zahl	Bas.	Eos.	Myel.	Jugendl.	Stabkern.	Segmentk.	Ly.	Mon.
8700	1	1	—	—	2	73	21	2

Dicker Tropfen: P ++ ½ BP +

Am 19. X. 1926 wurde eine Abimpfung vorgenommen (Dr. *Levy*), die schwach hämolytische Streptokokken ergab, die am nächsten Tage in Viridans umschlugen.

E. = 5430000, Hb. 76%, Index = 0,6.

Hämogramm:

normal	1	1	—	—	—	67	29	2	P++ BP+

Die Diagnose lautete nunmehr zuerst: Endokarditis lenta? Stauungsikterus, Stauungsniere, Milz- und Leberstauung.

Die *röntgenologische Untersuchung* ergab aber *ziemlich normale Herzform,* keine Vergrößerung, keine Stauung höheren Grades.

Das Elektrokardiogramm ergab keine stärkere Abweichungen außer geringer Unregelmäßigkeit der Schlagfolge und gelegentlich (selten) eine Extrasystole.

Wegen des auffallenden Mißverhältnisses der Herzform und wegen der ungewöhnlich langen Dauer des Prozesses wurde die Diagnose seitens der Station für zweifelhaft gehalten, obgleich die Patientin von erfahrener Seite (Prof. *Jungmann* u. a.) als Fall von Endokarditis lenta angesehen wurde.

Das Hämogramm sprach dauernd dagegen (Fehlen der Infektionszeichen!):

	Zahl	Bas.	Eos.	My.	Ju.	Stabk.	Segm.	Ly.	Mon.
6. XI.	normal	0,5	1,5	—	—	—	68	24	6
20. XII.	„	0,5	1,0	—	—	—	65,5	25,5	4,5

Trotz erhöhter Temperatur fehlte also die Linksverschiebung völlig; im Gegenteil war aus dem Fehlen der Stabkernigen eine Rechtsverschiebung zu erschließen (s. w. u.).

Die Blutungszeit zeigt sich jetzt gegen früher verlängert; Neigung zu Nasenbluten.

Dukescher Versuch: Blutungszeit 9 Min.; Gerinnung: 1 Min. 30 Sek., sehr beschleunigt.

Der zeitweise zunehmende Ikterus ohne direkte Bilirubin-Serumprobe veranlaßte am 27. X. eine Resistenzprüfung, die aber fast normale Werte ergab.

Resistenz: (27. X.) Spur 0,047, deutlich 0,40, stark 0,34, kompl. 0,26.

Wegen der tiefbraunen Farbe des Urins wurden wiederholt Nachprüfungen auf Melanin und Medikamente vorgenommen, die aber kein Resultat ergaben; die Patientin wurde wiederholt eindringlich nach den heimlichen Gebrauch von Arzneimitteln gefragt, lehnte aber alle Fragen entschieden ab.

Erneute Blutabimpfung zwecks Vaccineherstellung blieben steril.

Wasser-Durstversuch ergab normale Ausscheidung und genügende Konzentrationsfähigkeit der Niere.

Am 21. XII. wurde der *Resistenzversuch* wegen sehr zunehmender Polychromasie im dicken Tropfen und deutlicherer Gelbfärbung wiederholt. H. v. d. Bergh nur indirekt schwach +, das Serum deutlich bräunlich-gelblich.

Hämolyse	beginnt	bei	0,54
,,	deutlich	,,	0,48
,,	stark	,,	0,46
,,	beendet	,,	0,32.

Die Resistenz war also jetzt deutlich vermindert.

Mitte Januar traten Schmerzen in der Milzgegend stärker hervor; *die Milz erschien härter und größer*, was von anderer Seite als Infarkt angesprochen wurde. Milzwand fingerbreit unterhalb Rippenbogen fühlbar und schmerzhaft.

Die *Diagnose* hatte zeitweise eine *Cholangitis* mit in Rechnung gezogen, wofür leichte Schmerzen in der Gallengegend, der fühlbare Leberrand, der Ikterus, anamnestische Angaben sprechen konnten, doch wurde die Diagnose in suspenso gelassen. Später veranlaßte aber gleichzeitige Leberbeschwerden und deutlicherer Ikterus, vorübergehende Spuren von Bilirubin im Urin die *Biloptinfüllung der Gallenblase.* Die Röntgenaufnahme zeigte eine kleine runde Gallenblase ohne Besonderheiten. Auch die Duodenalsondierung ergab keinen auffallenden Befund.

Auf Grund des Resistenzbefundes und der hämatogenen Bilirubinämie sowie wegen der starken Polychromasie und wegen des zunehmenden Milztumors wurde nun *Icterus haemolyticus, wahrscheinlich*

erworbener Form (Sepsis ?), neben einer Herzaffektion unbestimmter Art angenommen.

Anfang Februar nahm der Ikterus und die Cyanose sehr zu; die Polychromasie im dicken Tropfen stieg auf P+ +++ BP+. Auch sonst trat das Pathologische des Blutbildes stärker hervor. Das Arnethsche Klassenkernbild ergab eine *Rechtsverschiebung* der Kerne der Neutrophilen wie bei Anaemia perniciosa:

I	II	III	IV	V	Klasse
1	7	16	44	32	

Das erythrocytäre Bild zeigte aber keine Spur von Myelocytose oder Hyperchromie.

Hämogramm:

10. I. L. normal	—	(+)	—	1	—	74	19	6	P ++ BP +
21. I. desgl.	1	(+)	—	—	1	64	23,2	6	P ++++ BP +
26. I. desgl.	1	2	—	—	1	64,5	26,5	5,5	P +++ BP +

Die Blutungszeit war bei der Blutentnahme wiederholt als verlängert aufgefallen; *das Blut erschien wäßrig.* Die Gerinnungszeit war normal.

Blutplättchenzahl andauernd hoch, z. B. 78/1000 usw., bei etwa 5000000 E im Durchschnitt = etwa 390000 Blutplättchen absolut. *Die Zahl sank aber Ende Februar Anfang März bis auf etwa 100000 Blutplättchen.*

Wegen der sonderbaren, nicht zusammenstimmenden Blutbefunde wurde *wiederholt auf Methämoglobin gefahndet.* Die kleinen Spektroskope ergaben weder im Urin, noch Serum, noch Blutauflösung positiven Befund. Eine in der II. Med. Klinik Anfang Februar vorgenommene Untersuchung des Serums *ergab zunächst positives Resultat* (Prof. *Brugsch*), doch wurde dieses bei Nachuntersuchung nicht bestätigt (großes Gitterspektrum).

Da Patientin wegen ihrer Hilflosigkeit und Arbeitsunfähigkeit immer wieder auf Operation drängte, so wurde diese zunächst als Probelaparotomie ins Auge gefaßt. Der Zustand des Herzens erschien zuerst als Gegenanzeige, doch wurde nach Aufdeckung der wahrscheinlich hämatogenen Genese der Milz- und Leberschwellung bei normaler Herzform und auf Grund funktioneller Prüfung die Herzkraft für ausreichend angesehen.

Als Indikation für eine Splenektomie wurde die Hämolyse durch Resistenzverminderung und die stark verlängerte Blutungszeit neben Ikterus und Milztumor mit Verschlimmerung angesehen. Zugleich sollte die Gallenblase abgetastet werden.

12. II. *Operation* (Dr. *Gohrbandt I*): Dämmerschlafnarkose. Oberer Mittelschnitt. Zunächst nach Eröffnung des Peritoneums Untersuchung der Gallenblase, die normale zartwandige Blase ergibt. Dann wird die

erheblich vergrößerte, derb gestaute Milz hervorgezogen und nach Unterbindung des Milzstieles entfernt. Sorgfältige Blutstillung. Naht.

Die Patientin überstand die Operation sehr gut. In den nächsten Tagen *besserte sich ihr Befinden relativ sehr*, abgesehen von der natürlichen Schwäche nach dem Eingriff. *Der Ikterus war völlig geschwunden. Die Cyanose war sehr gebessert. Die Blutungszeit wurde normal.* Erst etwa 14 Tage nach der Operation traten erneut Schmerzen in der Wunde und in der Milzgegend auf, das Befinden verschlechterte sich. Ursache war ein erheblicher Wundnahtabsceß, der durch Drainage entfernt wurde. Mitte März flackerte die Brustfellreizung rechts wieder auf; röntgenologisch war der Zwerchfellwinkel rechts adhärent. Anfang April war deutliches Reiben auscultatorisch rechts hinten unten hörbar. Am 8. IV. waren röntgenologisch die Sinus wieder ganz frei, die Pleuren voll beweglich.

Bald nach der Splenektomie wurde ein entscheidender Blutbefund erhoben: auf der Suche nach Kernkugeln (Jollykörperchen) im dicken Tropfen fiel mir *eine eigenartige Durchlöcherung des Untergrundes der „dicken Tropfen“ auf*, die mir von früheren Untersuchungen als Zeichen des Vorhandenseins von *Innenkörpern* bekannt war (Abb. 3). *In den Randstellen fanden sich sehr deutlich ziemlich viel hämoglobinhaltige und resistente Innenkörper*, aber noch kaum Kernkugeln; dagegen sah man an vielen Innenkörpern die feinen „Randkörnchen“ oder „Zentren“ (ähnlich wie Abb. 3). Der Ausstrich ließ zunächst wenig erkennen, wurde aber später stellenweise deutlicher (Hb-farbene Verdichtungen in den Erythrocyten Abb. 1). Spezialfärbungen mit Nilblausulfat bestätigten den Befund sofort. Am 3. III. wurden zahlreiche Innenkörper neben den ersten Kernkugeln verzeichnet (Abb. 2). Am 8. III. waren die Kernkugeln schon sehr reichlich. *Am 10. III. erreichten die Innenkörper zunächst ihren Höhepunkt; sie waren massenhaft zu finden.* Gegen Ende März waren sie zahlreich und groß, in ziemlich konstanter, etwas geringerer Menge zu sehen. Dann nahmen sie wieder ab, um Mitte April sehr zahlreich zu werden. In dieser Menge, Anfang Mai sich noch weiter steigernd, hielten die Innenkörper an. *Dabei nahm die Cyanose der Patientin wieder sehr zu;* zeitweise trat auch schwacher Ikterus daneben wieder auf, doch erreichte das Aussehen der Patientin nicht wieder annähernd den Stand vor der Operation.

Am 23. IV. gelang denn auch nach vielen vergeblichen Versuchen *der einwandfreie Nachweis des Methämoglobins* im Gitterspektroskop an frisch hämolysiertem Blute (Dr. *Keeser*, Pharmak. Inst. d. Univ.). Das Serum und der Urin blieben negativ. Positiv aber war eine reine Aufschwemmung der Innenkörper, die durch Hämolyse großer Blutmengen in 0,25 NaCl und Abzentrifugierung der resistenten Körperchen hergestellt war. Das Sediment enthielt ungeheure Massen freier Innenkörper, die sich im Resistenzversuch teilweise bis Aqua destillata hinab

nicht auflösten, sondern sogar deutliche Hb - Farbe beibehielten. *Das Blut hatte sehr oft eine bräunlichrote kakaoartige Farbe bei der Entnahme.*

Durch zahlreiche Untersuchungen war die Patientin mittlerweile etwas schwierig geworden, so daß wir nur langsam vorwärts kamen.

Anfang Mai gestattete sie auf Zureden endlich die *Knochenmarkpunktion*, die wir zur Ausschaltung einer Infektion und zur Feststellung des Verhaltens des Erythroblastenapparates vornahmen.

Wir isolierten dazu die Patientin auf einem Einzelzimmer in der doppelten Absicht, einerseits die Beobachtung der Patientin zu erleichtern und in Ruhe schwierigere Untersuchungen vornehmen, andererseits sie etwas besser überwachen zu können. *Hierzu gab das auf dem Krankensaal von Patientinnen geäußerte Gerücht, daß Frl. Sch. irgendeine Medizin heimlich zu sich nehme, besonderen Anlaß.* Es war behauptet worden, daß die Patientin mit der Post aus einer Apotheke Medikamente bezöge und daß sie wiederholt anderen zur Entlassung kommenden Patientinnen besondere Aufträge zur Besorgung von Rezepten erteilt hatte. Die Überwachung der Post ergab nur harmlose Kosmetika, so daß zuerst den Aussagen der Patientinnen nicht zu großer Wert beigelegt werden konnte. Wiederholte direkte, vorsichtige Befragungen der Sch. auch für sich allein, hatten keinerlei Anhaltspunkt für die Behauptung ergeben; außerdem schien ja auch der Gebrauch eines toxischen Mittels wegen der Dauer der Krankheit von vorneherein eigentlich äußerst unwahrscheinlich.

Bestimmtere Nahrung erhielt der Verdacht allerdings durch Auffindung eines geleerten Pulverpapiers mit einem weißlichen, fade schmeckenden, glitzernden Pulverrestchen, der zu gering zur Analyse war. Beim Umzug der Sch. in ihr Isolierungszimmer wurde ein weiteres Pulver von einer Patientin beobachtet und das geleerte Pulver unauffällig beiseite gebracht; es enthielt gleiche Spuren. Dann wurden noch drei weitere leere Pulver von der Stationsschwester in einer Nachttischschublade entdeckt. Ihre Wirtin gab später an, daß sich solch ein Pulverpapier im Falz des Nachthemdes bei der Wäsche gefunden hatte; wahrscheinlich verbarg Patientin hier die Papiere bis zur Beseitigung.

Zum Umzuge brachte die Patientin alle ihre Sachen in Ordnung *und verschloß sie in verschließbaren Behältern.*

Am 6. V. wurde nunmehr eine Augenuntersuchung der Patientin im verdunkelten Untersuchungszimmer von mir vorgenommen, nachdem sie sich in ihrem Zimmer eingerichtet und ihre Utensilien zugänglich verteilt hatte. Die Schwester fand unter den Sachen während der Abwesenheit der Patientin *die Adressen von mehreren Apotheken und eine leere Papiertüte mit der Firma einer dicht bei der Charité befindlichen Apotheke.* Hiervon wurde mir unauffällig berichtet.

Durch eine *mehrstündige* Unterhaltung mit der Patientin, bei der ihre Aufmerksamkeit durch Atropineinträufelung, durch die dabei

wiederholt vorgenommenen Augenhintergrunduntersuchung u. a. beschäftigt war, gelang es, sehr viel mehr aus der Patientin herauszubekommen, wie sie bisher angegeben hatte.

Nach weitläufiger Besprechung der Vorgeschichte, (s. o.) brachte ich das Gespräch auf chemische Vergiftungen. Die Pat. verriet dabei einige Kenntnisse von Chemikalien, erzählte, daß sie mit Cyankali, Hydrochinon, Sublimat photographisch zu tun gehabt habe. Auch der erwähnte Verlobte habe von der Möglichkeit einer Vergiftung gesprochen.

Auf Zureden erzählte sie dann viel von ihren früheren Behandlungen in den Krankenhäusern, wobei sie sich etwas abfällig über die dort immer wieder erfolgte Annahme einer Herzerkrankung äußerte. *Sie habe allerdings daran geglaubt*, besonders, nachdem ihr ein Professor sehr ausführlich auseinandergesetzt hätte, daß es Herzfehler (Pulmonalstenose) gäbe ohne erkennbare Herzveränderungen und ohne deutliche Herzgeräusche. Sie habe dafür stets sehr viele Medikamente erhalten. Die kranke Milz sei erst in der Charité entdeckt.

Es wurden nun alle ihr erinnerlichen Medikamente, über die sie allerdings schon früher wiederholt berichtet hatte, noch einmal genau durchgefragt, wobei sich vor allem Herzmittel, Digitalispräparate, Campher, Coffein usw. feststellen ließen. Dann zählte Pat. verschiedene Schlafmittel auf, Morphium u. a., die sie zeitweise gebraucht habe. *Auf die wiederholt eingestreute Frage, ob sie außer den ihr in der Klinik verabfolgten Mitteln Schlafmittel oder andere Mittel gebraucht habe, antwortete sie stets bestimmt mit nein.* Ich brachte dann die Rede auf Arzneimittel, die man jahrelang gebrauchte, wie z. B. Morphium, Cocain usw. Mittel, an die man sich gewöhnen könne; sie lehnte alle diese Mittel entschieden und affektiv ab. Endlich fragte ich wiederholt direkt, ob sie sich etwa Mittel habe besorgen lassen, was sie nur für die Kosmetika zugab.

Bei der Konfrontation mit einer alten Mitpatientin, der sie einmal einen Auftrag für Rezeptbesorgung hatte erteilen wollen, verhielt sich Frl. Sch. ganz ruhig. Kaum hatte aber die Patientin das Zimmer verlassen, als sie über den mangelnden „Korpsgeist" der Patientin klagte und ihr die Mitteilung des Rezeptauftrages heftig vorwarf. Hierbei verwickelte sie sich zuerst in Widersprüche; sie konnte nicht mehr leugnen, daß sie gewisse Heimlichkeiten vor den Ärzten gehabt hätte. *Auch jetzt leugnete sie allerdings konstant, daß sie irgendwelche besonderen Mittel außer den Kosmetika bestellt habe.* Ob ich etwa glaube, daß sie sich die Cyanose anschminkte; dies habe eine Ärztin im Urbankrankenhaus vermutet, aber ihren Irrtum eingesehen.

Nunmehr machte ich der intelligenten Patientin klar, daß bei ihr das Blut selber „blau" sei, so daß wir solche Annahmen nicht nötig hätten. Ich könnte mit Leichtigkeit das gleiche Krankheitsbild bei jeder Patientin auf dem Saale oder bei Versuchstieren hervorrufen. Dies interessierte die Pat. sehr und sie wollte die Mittel wissen, doch gab ich ihr nur allgemein an, daß es viele solche Mittel mit der gleichen Blutgiftwirkung gäbe. Ich hätte aber die bestimmte Vermutung, daß sie ein solches Mittel gebrauche, was sie wieder lebhaft bestritt; sie habe nicht einmal das Geld dazu. Wir gingen noch einmal ihre Arzneien durch und ich erinnerte sie an die flüchtige Erwähnung von Coffein, das sie *mit Zusatz von Antifebrin* bei der fieberhaften Grippe und der Pleuritis einige Male gehabt haben wollte. Sie gab dies zu. — „Wenn Sie z. B. dieses Mittel oft genommen hätten, so könnte es als Ursache Ihrer Krankheit in Frage kommen; das haben Sie aber nach Ihren Angaben doch sicher nicht?" — „Ich nahm es allerdings öfter, aber der Arzt hatte es mir verordnet." — „Wie oft?" — „Etwa 2—3mal täglich; später, als ich arbeiten mußte, 1926, habe ich auch bis zu 6 genommen." — „Warum?"

— „*Weil ich einen günstigen Einfluß auf meine geistige Tätigkeit bemerkte;* ich fühlte mich kräftiger und konnte besser arbeiten.“ — „Sie haben sich also daran gewöhnt?“ — „Das ist möglich.“ — Sie gab dann wieder ganz bestimmt an, daß sie zuletzt den Rest von wenigen Pulvern aus Lindow mitgebracht und aufgebraucht habe; nachher gab sie etwa 20—30 solcher Pulver zu. *Als ich ihr nun die Giftigkeit des Antifebrins schilderte, wurde sie sehr nachdenklich und meinte:* „Wenn ich jetzt rückschauend die ganze Sache überlege, so könnte es sich tatsächlich um eine Blutvergiftung handeln. Ich habe schon mit 18 Jahren viel Schwächeanfälle gehabt und seitdem Coffein und Antifebrin in ganz kleinen Mengen genommen. Die großen Mengen nahm ich erst später, nach 1920, als ich Fieber bekam. Eine Zeit waren es mindestens 6 täglich.“ *Ich sagte ihr nunmehr auf den Kopf zu, daß sie noch heute das Mittel brauche, was sie heftig bestritt.*

In ihr Zimmer zurückgebracht, forderte sie mich auf, alle ihre Sachen zu durchsuchen. Als ich ihr die erwähnte leere Düte daraus hervorholte, gab sie an, daß sie sie zur Aufbewahrung von Gebißteilen oder ähnlichem gebrauche. Nun zeigte ich die Rückseite mit der Aufschrift: Coffein 0,1, Antifebrin 0,3 Dos. Nr. X. Ja, das sei noch eine von den früheren Düten. Erst als ich ihr die Adresse zeigte und ihr bestimmt nachwies, daß sie früher ja im Urban und anderen weit entfernten Krankenhäusern gelegen habe, also keine Mittel am Karlsplatz bei der Charité habe holen lassen können, schwieg sie betreten still.

Diese hier nur in sehr gekürztem Auszuge wiedergegebene Schilderung des Vorganges zeigt, *mit welchem Raffinement solche Täuschungsversuche unter Umständen vorgenommen werden.* Daß es sich um absichtliche Irreführung handelte, könnte man auch aus einigen von den Schwestern gehörten Redensarten der Patientin noch mehr entnehmen; sie soll wiederholt Nachbarinnen gegenüber gesagt haben: sie kriegen es ja doch nicht heraus, was mir fehlt. Angesichts der Tatsache aber, daß sich die Patientin der Milzoperation willig unterzog, eine Knochenmarkpunktion unternehmen ließ und schließlich keine Einwendungen mehr gegen oft sehr zahlreiche Entnahmen von Blutpräparaten machte, ferner aus der doch erst *nach der Splenektomie* erfolgten Aufdeckung der Innenkörperanämie, die an Blutvergiftung denken ließ, kann aber auch geschlossen werden, daß die Patientin sich selbst über den Zusammenhang der „Coffeinsucht“, wie sie es später einmal selbst bezeichnete, mit der Blutvergiftung *wirklich nicht klar war,* und daß sie das ihr genehme und unentbehrliche Mittel geradezu als einziges Heilmittel gegen ihre körperliche und geistige Schwäche betrachtete, so daß sie es schon deshalb vor den Ärzten verbarg. Sie war augenscheinlich seit langem überzeugt, unheilbar zu sein, und so lassen sich die hinterbrachten Äußerungen als allgemeine Skepsis nach langem Krankenlager auch verstehen.

Die Richtigkeit dieser Auffassung wurde durch die am 7. V. 1927 ohne mögliche Vorbereitung vorgenommene Befragung der Wirtin bestätigt. Diese gab an, *daß Frl. Sch. schon seit vielen Jahren die Pulver brauchte* und daß ihr Mann schon immer auf die Schädlichkeit von so viel Pulvern hingewiesen habe. Sie habe aus Billigkeitsgründen die

Pulver *zu Hunderten* immer bezogen und dann in 4—6 Wochen verbraucht. Die Gesamtzahl der Pulver sei sicher *mehrere Tausend*, denn sie habe die Pulver schon 1917 gehabt. Sie habe sehr viel Geld dafür ausgegeben. In Lankwitz habe man ihr schon ihre Coffeinsucht vorgehalten und mit Internierung in eine Entziehungsanstalt gedroht. Die Patientin habe aber nicht davon lassen können, sie aber sicher für unschädlich gehalten, weil ihr alle Ärzte immer nur von einem Herzleiden gesprochen hätten, dem sie auch die Blausucht allein zuschrieb, zumal sie cyanotische Herzkranke gut kannte. Das Coffein habe sie als ihr einziges Heilmittel bezeichnet, ohne daß sie sich ohnmächtig und schwach vorkam. Ein Apotheker habe ihr gesagt, daß es gerade in der Zusammensetzung mit Antifebrin ein sehr gutes altes Mittel sei, das ganz unschädlich wäre und das sie unbesorgt gebrauchen könne. *Keine Apotheke habe ihr Schwierigkeiten bereitet;* sie habe ein Dauerrezept gehabt, aber auch ohne dieses das Mittel einfach holen lassen.

Die Patientin, die unter der Aussicht auf Heilung viel zugänglicher geworden war, bestätigte ohne weiteres die Angaben der Wirtin und ergänzte sie noch. Gerade die Angst vor dem Abbau habe sie immer getrieben, in den letzten Jahren das teure Mittel ganz besonders viel zu nehmen, da sie nur habe arbeiten können, wenn sie es reichlich genommen hatte, bis 8 und mehr Pulver täglich in den Zeiten, wo sie sich besonders schlecht fühlte. In der Ruhe habe sie dann immer wieder viel weniger genommen.

Die Patientin hat also augenscheinlich in einem ständigen Circulus vitiosus gelebt, sich aufpeitschend mit dem Coffein zur Arbeit und wieder zusammenbrechend unter der toxischen Wirkung des Antifebrins, bis in der letzten Zeit sich schwere allgemeine Veränderungen dauernd entwickelten. Psychologisch wird das Verhalten der Patientin aus der Beobachtung der anregenden Wirkung des Mittels, der Überzeugung von seiner Unschädlichkeit, mit der Furcht vor der Internierung und andererseits der scheinbaren Gewißheit des unheilvollen Herzleidens verständlicher. Hatte ihr doch ein Arzt versichert, es sei ein Wunder, daß sie mit dem Herzen noch lebe; sobald die Bakterien den Blutfarbstoff aufgezehrt haben würden, würde sie daran eingehen. Daß der Hauptteil ihrer Symptome durch das seit 22 Jahren gebrauchte Pulver entstanden sein könnte, war ihr schon deswegen unbekannt, weil sie erst nach den interkurrenten Krankheiten (nach den höheren Dosen) die Symptome sich einstellen sah, der Erklärung der Ärzte durch ein zurückbleibendes Herzleiden vollen Glauben schenkend.

Es bleibt zunächst die Frage, warum wir bei doch bestehendem Verdachte die Innenkörper nicht vor der Splenektomie gesehen haben. Hier sind zwei Auffassungen möglich:

1. Bei der relativen Unsichtbarkeit der Innenkörper im Ausstrich (Abb. 1) ist es wohl möglich, daß auch die im dicken Tropfen vorhan-

denen spärlicheren Körperchen, da im allgemeinen nur auf Polychromasie kontrolliert wurde, übersehen wurden, zumal ich selbst wegen anderweitiger Überlastung die Tropfen nicht selbst gesehen habe. *Zufällig aufbewahrt gebliebene dicke Tropfen vor der Operation (letzte Woche) zeigten in der Tat keine Innenkörper.* Der Zustand der Milz und des Knochenmarkes läßt das Vorhandensein der Innenkörper, vielleicht in spärlicher Anzahl, vermuten. Sicher ist, daß die Patientin gerade in letzter Zeit vor der Operation ihre Pulver wieder mehr gebraucht hat, wie die leeren Papierhüllen und die klinische Verschlechterung zeigten.

2. *Die Innenkörper sind erst durch die Splenektomie so zahlreich aufgetreten, daß sie bemerkt wurden.*

Es ist aus der Literatur bekannt, daß die Innenkörper in der Milz in großer Menge aufgefangen werden können, wie die Milzuntersuchungen bei Toluylendiaminvergiftungen usw. ergeben haben. Eine stündige Zunahme der Körper nach der Splenektomie ist in der Tat in mehreren Schüben auch von uns gesehen worden.

Wir wollen uns damit der *Darstellung der Innenkörper* zuwenden.

Die Technik der Innenkörperdarstellung ist von mir in den Arbeiten über die Erythrocyten 1912 eingehend gegeben, aber wenig beachtet worden[1].

Das Wesentliche ist die Eigenschaft der Innenkörper, aus einem hämolyseresistenteren Material zu bestehen. Da sie mit Hb. durchtränkt sind, kann man sie im ganzen Erythrocyten nicht erkennen, es sei denn, daß er etwas flachgedrückt oder sonstwie leicht geschädigt ist; dann treten die Innenkörper wie Hämoglobinverdickungen zentral oder exzentrisch in der Delle undeutlich hervor. *(Ehrlich)* s. Abb. 1.

Hämolysiert man einen gut angetrockneten Ausstrich mit Giemsa-Lösung (*hämolytische Färbemethode*), so bleibt jetzt haarscharf der Innenkörper im Schatten des Erythrocyten als ein lichtbrechendes Körperchen liegen oder er wird durch die Gewalt der Hämolyse mit herausgerissen, wodurch Schwärme freier Körperchen entstehen können. Diese häufen sich dann stellenweise an und erwecken durch Auflagerung den Eindruck mehrfacher Innenkörper in einem Erythrocyten, was sehr selten wirklich vorkommt. (Abb. 3.)

Die Farbe des Innenkörperchens zeigt den Hb.-Gehalt an: natürlich glänzt es gelb; gefärbt erscheint es eosinrot mit dem Orangemischton des Hb. Bei intensiver Färbung sieht man einen Azurring (Kapsel?) um den hellen Inhalt; deutlich liegt oft ein dunkelrotes Azurkorn, manchmal eine richtige Kernkugel an.

Prachtvoll treten die Innenkörper im unfixierten hämolysierten dicken Tropfen hervor, wo sie als *lichtbrechende* Kügelchen im Fibrinnetz schweben, wenn man ihn feucht in Wasser unter Deckglas bei Abblendung betrachtet (Abb. 5); auch im Dunkelfeld sind sie so sehr gut sichtbar.

Im Prinzip eine *hämolytische* Färbuug ist *der gefärbte dicke Tropfen.* Er zeigt daher große Massen von gut erhaltenen hämoglobinroten Innenkörpern in den Erythrocytenschatten der Randpartien. In der Mitte scheinen andere physikalische Bedingungen zu herrschen, denn hier sieht man in der Regel nur weißliche oder helle kleine Lücken im dunklen Untergrund, die den ausgelaugten und gequollenen Innenkörpern entsprechen (Abb. 4).

---

[1] Arb. üb. d. Erythrocyten IV und Technischer Anhang. Fol. haem. Arch. Bd. XIV. 1912.

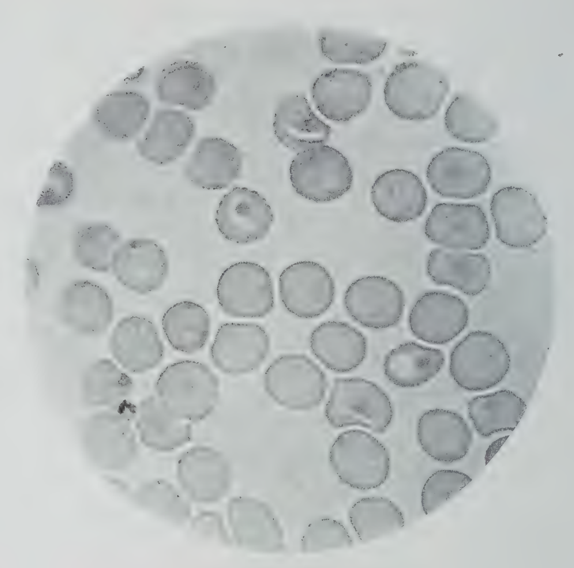


Abb. 1.
Giemsa-Ausstrich.

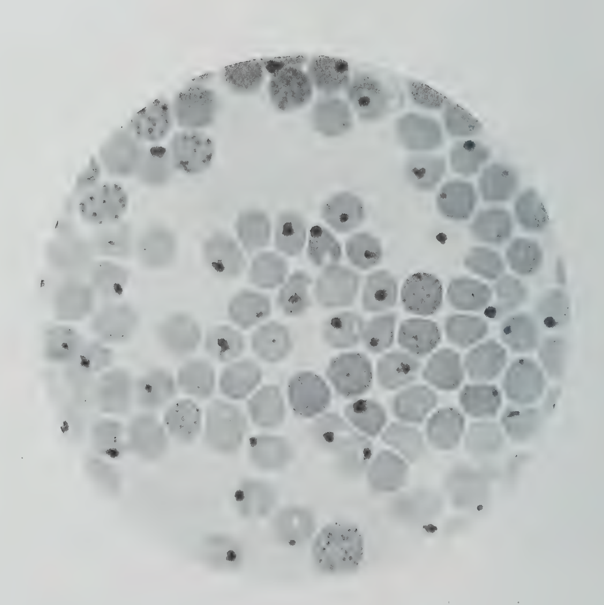


Abb. 2.
Ausstrich am gleichen Tage wie Abb. 1. Feuchte Kammer-Methode mit Nilblausulfat.

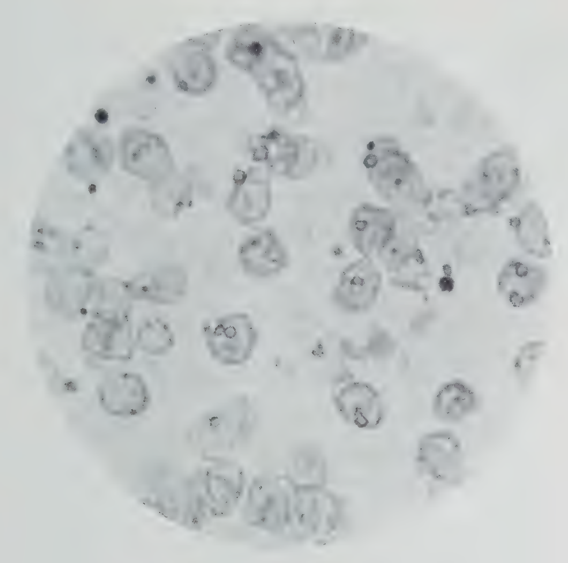


Abb. 3.
Hämolytische Giemsa-Färbung.

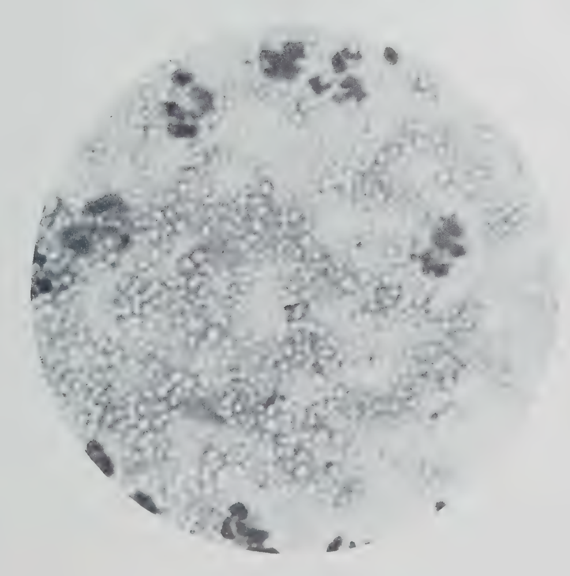


Abb. 4.
Dicker Tropfen.

Die bequeme Färbung der Wahl ist das *Nilblausulfat*, von *Pappenheim* und *Friedstein* als Vitalfarbstoff, (statt des *Heinz*schen Methylviolett), besonders empfohlen. Man färbt *supravital* an, indem man den Objektträger mit alkoholischer $^1/_2$proz. Nilblausulfatlösung in dünnster Schicht vorbehandelt und dann das Blut als kleines Tröpfchen mit dem Deckglas auflegt. Die Innenkörper sind je nach Intensität des Farbstoffes in wenigen Sekunden bis Minuten tiefblau erkennbar. Auch Brillantkresylblau, Azur II, alkalisches Methylenblau, Neutralrot ergeben blassere, aber erkennbare Färbungen.

Besonders elegant und schön wird die Darstellung mit meiner „*feuchten Kammerfärbung*", indem man das Blut auf den *in ganzer Schicht* mit alkoholischem Nilblausulfat vorbehandelten Objektträgern ausstreicht, den ganz feuchten Aus-

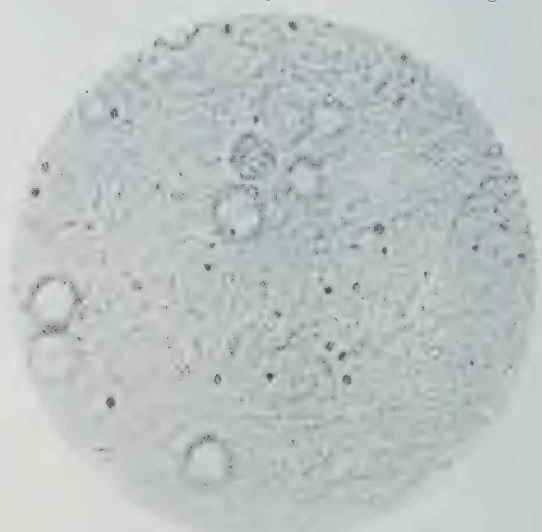


Abb. 5.
Ungefärbter hämolysierter dicker Tropfen; Ölimmersion; Abblendung.

strich schnell in eine mit Fließpapier feucht ausgeschlagene Petrischale einlegt und erst nach 7 Minuten etwa wieder herausnimmt. Die Innenkörper sind nun als tiefblaue Einschlüsse sauber in den Erythrocyten liegend sichtbar. (Abb. 2 u. 7).

Überzeugend wirkt eine *Halbfixierung* eines Ausstriches in Methylalkohol durch Eintauchen des halben Objektträgers. Wenn man nun nach der gewöhnlichen Vorschrift mit Giemsa-Lösung färbt, erhält man eine Hälfte normal gefärbt fast ohne erkennbare Innenkörper, die andere hämolytisch dargestellt mit schönen Innenkörpern in den Schatten. Der Ausstrich muß 24 Stunden alt sein.

Übrigens kann man auch die Feuchtkammerpräparate nachfärben, wobei man sich davon überzeugen kann, daß bei Anwendung der Giemsafärbung die tiefblauen Innenkörper wieder hämoglobinfarben und schlechter sichtbar werden.

Was sind nun diese „Innenkörper"?

Heinz[1] (Pyrodinversuche) und *Ehrlich*[2] (Binitrobenzol, Pyrodin und andere Blutgifte) haben sie zuerst beschrieben und als abgetötetes

[1] *Heinz*, Virchows Arch. **122** (1890); Beitr. path. Anat. **1901**.
[2] *Ehrlich*, Kongreß für Inn. Med. Leipzig 1892.

Protoplasma der vergifteten Erythrocyten gedeutet. *Ehrlich* erkannte ihr generelles Vorkommen nicht nur bei Pyrodin (*Heinz*) und identifizierte die Heinzschen mit Vitalfärbung gewonnenen „Blaukörner“ mit seinen eosinophilen „hämoglobinämischen Innenkörpern“ der Methämoglobinvergiftungen; er vermutete ein Methämoglobin oder ein anderes resistenteres Hb-Produkt in ihnen. *Ehrlich* und *Lindenthal*[1] konnten dann auch eine Nitrobenzolvergiftung beschreiben, bei der die Innenkörper im Ausstrich als eosinophile Verdichtungen in den Erythrocyten (hämoglobinämische Innenkörper) auftraten. Sehr eingehend studierte das Pappenheimsche Laboratorium, vor allem *Dora Friedstein*[2] die Gebilde experimentell und bestätigte *Ehrlichs* Auffassung; sie konnte besonders nachweisen, daß die Innenkörper schon früher im Erythrocyten bei Vitalfärbung auftauchen, ehe sie im Ausstrich darstellbar sind. Kurz vorher waren meine ersten Mitteilungen[3] über meine Idealfigur des Säugetiererythrocyten erschienen, in denen ich das Vorhandensein eines unter vielen Namen beschriebenen Strukturbestandteiles in *allen* Erythrocyten bekannt gab, den ich „*Kapselkörper*“ benannte und der meines Erachtens die wirkliche Grundlage für die verschiedenen pathologischen „Innenkörper“ abgibt, da er in hohem Maße chemisch abwandelbar ist.

Nach dem Ergebnis meiner Untersuchungen[3], die leider kaum nachgemacht und erst in der letzten Zeit von *Gutstein*[4] nicht ganz korrekt[5] bestätigt sind, *enthält der normale Erythrocyt stets eine Stelle* in seinem Protoplasma, die mit diffizilen Techniken als Innenkörper darstellbar ist, ohne verändert zu sein. Die Methoden basieren teilweise auf Differenzierung überfärbter Erythrocyten mit Pikrinsäure, oder teilweise auf partieller Hämolyse oder Beizung, z. B. mit Eisenalaun und Hämatoxylin am unfixierten Präparat. Erstere Methoden sind viel gebraucht (*Reddingius, Petrone, Kronberger* u. a.) und sollten den fehlenden Kern oder Kernrest darstellen, eine Auffassung, der sich auch *Gutslein* und *Wallbach*[4] schließlich zuwenden; die andere eigene habe ich gebraucht, um zu zeigen, *daß es sich nicht um einen Kernrest, sondern um eine Protoplasma- oder Archoplasmastruktur* handele. *Ich konnte das Körperchen auch paranucleär in Normoblasten zeigen und nannte es „Kapselkörper“.*

Von dieser normalen Struktur ausgehend ist also das Innenkörperchen ein durch die methämoglobinämische Vergiftung spezifisch veränderter, resistenter gewordener Protoplasmateil, der aber präformiert vorlag. An-

[1] *Ehrlich* und *Lindenthal*, Z. klin. Med. **30** (1896).

[2] *Dora Friedstein*, Fol. haemat. (Lpz.) **12** (1911).

[3] *V. Schilling*, Münch. med. Wschr. **1911**, H. 9. Arb. über die Erythrocyten IV. Fol. haemat. (Lpz.) **14** (1912). Neuere Zusammenfassung: Virchows Arch. **234** (1921).

[4] *Gutstein* und *Wallbach*, Virchows Arch. **263** (1927).

[5] *V. Schilling*, Bemerkungen dazu. Virchows Arch. **265** (1927).

scheinend sind es besondere Reifungsvorgänge des Erythrocyten, d
diesen Teil empfänglich für die Umänderung machen, sei es, daß er bei d
Hb-Reifung besonders beteiligt ist, sei es, daß er den Umsatz des ver
gifteten Hbs besorgt und dabei imbibiert wird. Wenigstens scheint
sich hier um ein hochwichtiges *Zellorganell* zu handeln, dessen funktio
nelle Bedeutung noch gar nicht klar ist, auf die aber in Analogie zu de
besonderen Bedeutung der Archoplasmen bei der Sekretbildung usw
schon hingewiesen werden kann.

Diagnostisch scheinen diese Körper, wie schon *Ehrlich* aussprach
gerade auf die Methämoglobinbildner hinzuweisen, obgleich nach *Fried
stein* Methämoglobin und Innenkörper nicht identisch zu setzen sind

Außer bei den experimentellen Vergiftungen fand ich sie bei Mala
rikern und Schwarzwasser, wo Methämoglobinämie bekannt ist, bein
Küstenfieber der Rinder massenhaft, wo sie von *Theiler* als Anaplasm
beschrieben und besonders von *Siebert* mit der hämolytischen Method
sehr klar dargestellt wurden, obgleich er sie für Parasiten hielt. Si
mögen aber unbeachtet noch bei vielen anderen Anämien vorkommen

Da sie diese Art Anämien aber charakteristisch von allen andere
scheiden, habe ich für diesen Fall den besonderen Namen „*Innenkörper
anämie*“ gewählt. *Einzig und allein dieser sichere Befund führte un
durch die Schwierigkeiten der Diagnose endlich zur Aufklärung des Rätsels*

Ich schließe die Schilderung der Milz- und Knochenmarkbefunde an
die uns eine Art Sektion bei Lebzeiten gestatten:

Milz: Die operativ herausgenommene Milz war von harter Konsistenz, augen-
scheinlich bindegewebig verstärkt in der Kapsel. Sie war sehr blutreich und verlor
nach Lösung der Unterbindung noch erhebliche Mengen dunklen Blutes. Auch
danach war sie erheblich gegenüber normal vergrößert. Gewicht 240 g.

Es wurden sofort Tupfpräparate hergestellt und Stücke in Susagemisch und
Helly eingelegt.

Paraffinschnitt: Mit schwacher Vergrößerung erscheint die Milz recht blut-
reich. Die rote Pulpa ist breit. Die Follikel sind schön abgegrenzt, aber nicht
sehr zellreich; sie haben keinen Wall von kleinen Lymphocyten, sondern gehen
mit unscharfer Grenze einfach in die Pulpa über. Der venöse Anteil ist sehr blut-
reich, teilweise vielleicht durch Rückstauung bei der Unterbindung. Die rote
Pulpa ist deutlich abgesetzt, vielfach frei von roten Blutkörperchen und ziemlich
zellreich. Man erkennt vor allem eine starke Vermehrung der endotheloiden oder
retikulären Zellen, die stellenweise ganze Syncytien bilden (Abb. 6). In größeren
venösen Räumen und den Trabekelvenen sieht man ziemlich viel freie Monocyten, die
nur teilweise funktionell gestaltet, d. h. mit Vakuolen oder kleineren Einschlüssen
erfüllt sind. Kapsel und Trabekel sind stark, augenscheinlich sklerosiert. Die
Wandung der Trabekelgefäße ist ebenfalls deutlich verdickt, sklerotisch. Die
Kapselarterien zeigen dicke kernarme Wandungen.

Unter den Pulpazellen fallen alle Arten von Leukocyten auf. Die große
Masse besteht aus mononucleären, lymphatischen und monocytären Formen.
Eingestreut in kleinen Gruppen sieht man segmentkernige Neutrophile und
Eosinophile, die aber wenig hervortreten. Plasmazellen sind relativ selten. Myelo-
isch-metaplastische Herde wurden nicht gefunden.

Manche Pulpazellen enthalten dicke gelbliche Brocken von Pigment, im ganzen wenig und nur an einzelnen Stellen. In proliferierten Endothelien der Sinus und in Klasmatocyten erkennt man gelegentlich schwarzes grobkörniges Pigment, manchmal in kleinen dichten Klumpen, das den Verdacht auf altes Malariapigment erweckt. Parasiten fehlen.

Im ganzen macht die Milz einen etwas pathologischen hyperämischen und interstitiell vermehrten Eindruck, doch fehlen ausgesprochene Entzündungssymptome vollständig. Die Veränderungen sind durchaus sekundärer Natur (Abbau von Blutkörperchen).

Tupfpräparate: Das Präparat erscheint relativ blutreich; der Untergrund ist aber überall mit Vakuolen, Zellresten und Blutplättchen durchsetzt, so daß das Blut augenscheinlich aus der Milz stammt. Stellenweise sieht man große Thromben rein aus Blutplättchen. Nackte Normoblastenkerne sind nicht selten, ebenso Kernbröckel kleinerer Art.

Bei Giemsa-Färbung erscheinen die meisten Zellen als jüngere Lymphocyten, untermischt mit vielen monocytoiden und monocytären Elementen. Plasmazellen sind wenig zahlreich. Die mäßig häufigen Neutrophilen, Eosinophilen und Basophilen gehören ausnahmslos den reifen segmentkernigen Typen an. Nur ein neutrophiler Myelocyt wurde nach langem Suchen gesehen. Riesenzellen und Normoblasten fehlen ganz. Auch das Oxydasepräparat zeigt nur reife Granulocyten mit guter Körnung ohne Übergänge. Es besteht also *keine myeloische Metaplasie,* sondern nur eine Einlagerung von reifen Blutelementen.

Ab und an begegnen einem ganze *Syncytien endotheloider oder retikulärer Zellen,* die mit spärlichem grobkörnigen schwarzen Pigment, Blutplättchen und Kernresten phagocytär angefüllt sind. Auch zeigen viele freie Monocyten Vakuolen und Einschlüsse, oft Blutplättchen, als Funktionszeichen. Besonders im Oxydasepräparat erscheinen manche Pigmentklumpen sehr verdächtig auf Malariareste; Parasiten und Bakterien fehlen völlig. (Abb. 6).

Innenkörper wurden nur ab und an erkennbar gefunden; einzelne waren frei, andere stammten aus zerstörten Erythrocyten und lagen in kreisrunden Vakuolen. Ganz vereinzelt wurden Phagocyten gesehen, die einige Innenkörper gefressen hatten. Allerdings konnte eine Spezialfärbung (Hämolyse, Supravitalfärbung) nicht mehr gemacht werden, da kein unfixiertes Material bei der Entdeckung der peripheren Innenkörper mehr vorhanden war.

Knochenmarkpunktion (Brustbein; Lokalanästhesie): Bei der Freilegung des Markes fiel eine ungewöhnlich starke Blutung auf, die trotz der sehr guten Anästhesie und Blutleere durch Adrenalin einige Zeit zu schaffen machte. Das Blut kam direkt aus einem perforierenden Knochengefäße und *sah geradezu bräunlichwässerig aus mit stark venöser Färbung,* obgleich es nach Art der Blutung ein arterielles Gefäß zu sein schien.

Die Knochenwand war sehr dünn, brach sehr rasch ein. Die Knochenhöhle erschien groß, blutreich und spongiosaarm. Mit dem Löffel ließ sich reichlich recht dunkelrötlichgraues Mark gewinnen.

Es wurden Tupfpräparate und Ausstriche von Serumaufschwemmung (menschliches Serum) hergestellt.

Ein Teil der Aufschwemmung wurde auf Objektträgern, die mit Nilblausulfat vorbehandelt waren, ausgestrichen und sofort in eine feuchte Kammer übertragen. Hier blieben sie 7 Minuten liegen und wurden dann an der Luft getrocknet.

Giemsa-Tupfpräparate (May-Grünwald-Giemsa-Färbung):

Das Mark ist sehr zellreich mit nur wenigen Fettlücken. Die Erythroblasten und Normoblasten überwiegen zahlenmäßig; sie liegen in Gruppen zwischen den ebenfalls vermehrten weißen Vorstufen, die ziemlich viel Promyelocyten mit schöner Azurgranulation und alle Übergänge bis zum Segmentierten zeigen. Eo-

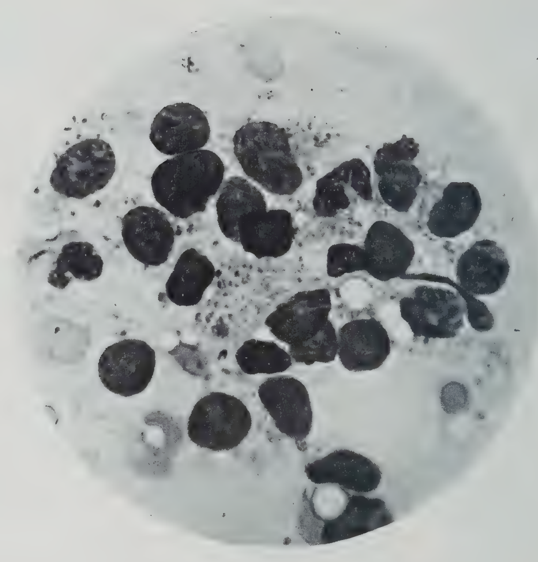


Abb. 6.
Milztupfpräparat; Retikulose; Phagocytose in Retikulumzellen. Giemsa-Färbung.

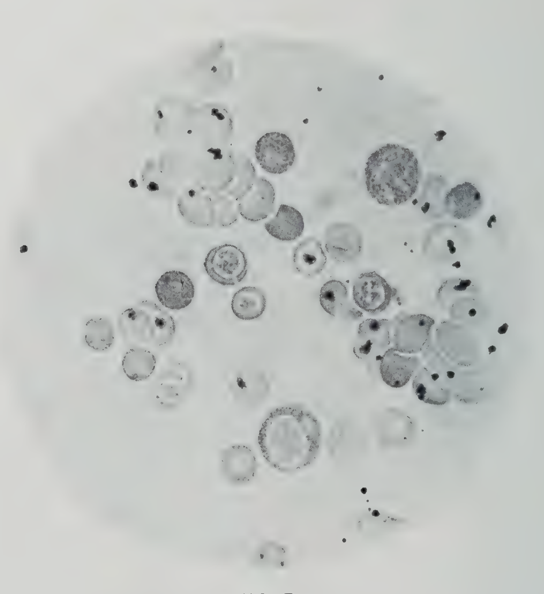


Abb. 7.
Knochenmarktupfpräparat (Normoblasten frei). Feuchte Kammerfärbung mit Nilblausulfat.

sinophile aller Arten etwa normal vorhanden. Zwischen den Promyelocyten fallen einzelne große, meist tiefblau-protoplasmatische Elemente auf, die sehr schöne Nucleolen zeigen. Weiter sind vereinzelte Plasmazellen zu sehen. Riesenzellen finden sich mäßig reichlich in etwa normaler Zahl. Nicht selten sieht man große Makrophagen von endothelialem Aussehen (Klasmatocyten), die mit dicken Granulationen ungleicher Größe und einzelnen Zellresten erfüllt sind. Die Granula oder besser Klümpchen in ihnen sind meist grünlich bis dunkelbräunlich gefärbt, doch finden sich Übergänge zu gleichartigen ganz hellen, hämoglobinfarbenen Einschlüssen, die freien Innenkörpern der Erythrocyten gleichen. Die zahlreichen eingestreuten Erythrocyten lassen, abgesehen von ziemlich viel Polychromasie, keine Besonderheiten erkennen.

Das Knochenmark ist als unreif-neutrophiles Zellmark mit chronischen Entzündungszeichen nach unserer Nomenklatur zu bezeichnen.

Oxydasepräparat: Die meisten leukocytären Elemente erscheinen gut positiv. Negativ sind alle Normoblasten, Megakaryocyten und Plasmazellen, ebenso die großen tiefblauen Zellen mit Nucleolen (Stammzellen ?), von denen ein Teil sicher zu den Plasmazellen gehört (Türksche Reizformen).

Mark-Serum-Aufschwemmung: In einigen supravital gefärbten natürlichen Präparaten war wenig erkennbar. Sehr schön und übersichtlich waren aber die Kammerfärbungen mit Nilblausulfat (Abb. 7).

Die Erythrocyten sind fast ausnahmslos, soweit sie gelb ohne Polychromasie erscheinen, mit tiefblauen Innenkörpern aller Größen versehen. Die dicksten sind etwa $1^1/_2$—$2\,\mu$ im Durchmesser, einzelne noch größer; sie kommen in allen Übergängen bis zu feinsten Pünktchen vor, haben aber im allgemeinen etwa gleiche Größe, soweit sie gut ausgebildet sind. In der Regel rund zeigen sich ab und an auch Doppel- und Bisquitformen oder hefenartige Anhängsel, selten Zerbröckelungen mit mehreren kleinen Partikeln neben einem größeren Teilchen. Vereinzelt gibt es 2 oder 3 Innenkörper in meist größeren Erythrocyten. Von den Gruppen der reifen Erythrocyten zu den Gruppen der unreifen Polychromen nehmen die Innenkörper sehr auffällig an Zahl ab, so daß in den Polychromen schon ziemlich selten gute Innenkörper zu sehen sind; diese sind oft sehr klein und liegen im Zentrum des zerrissenen Spongiosanetzes, oder sie sind auch blasser und kaum unter der Netzsubstanz abtrennbar. Fast ganz fehlen die Innenkörper in den Normoblasten, besonders in den tiefblauen jüngeren Zellen, die auch nur wenig Netzsubstanz erst erkennen lassen. Dagegen sind die feineren Formen der Innenkörper ab und an in reiferen polychromen Normoblasten im dichteren Spongiosanetz auffindbar, wie bei den kernlosen Polychromen. Vereinzelt wurden orthochromatische Normoblasten mit richtig ausgebildetem, tiefblauen Innenkörpern paranucleär gefunden. Die Einschlüsse der Phagocyten sind tiefblau wie Innenkörper gefärbt.

Der weitere Verlauf des Falles wurde durch eine große Anzahl weiterer Täuschungsversuche der Patientin trotz ihrer Entlarvung charakterisiert. Versuchsweise wurde der Patientin statt der schädlichen Antifebrinpulver mit Coffein reines Coffein gegeben; sie äußerte sich aber sehr skeptisch über die Wirkung, die sie als viel schwächer bezeichnete. Wir behielten sehr bald den Eindruck, daß Patientin durch eine Freundin weiter mit den verbotenen Antifebrinpulvern versorgt würde. Einen Überblick auf die Bewegung des Blutbildes gibt anliegende Kurve:

Nach der Milzexstirpation zeigten die Blutplättchen zunächst ganz ungewöhnlich hohe Werte in langen Wellen bis zu 800000 Blutplättchen

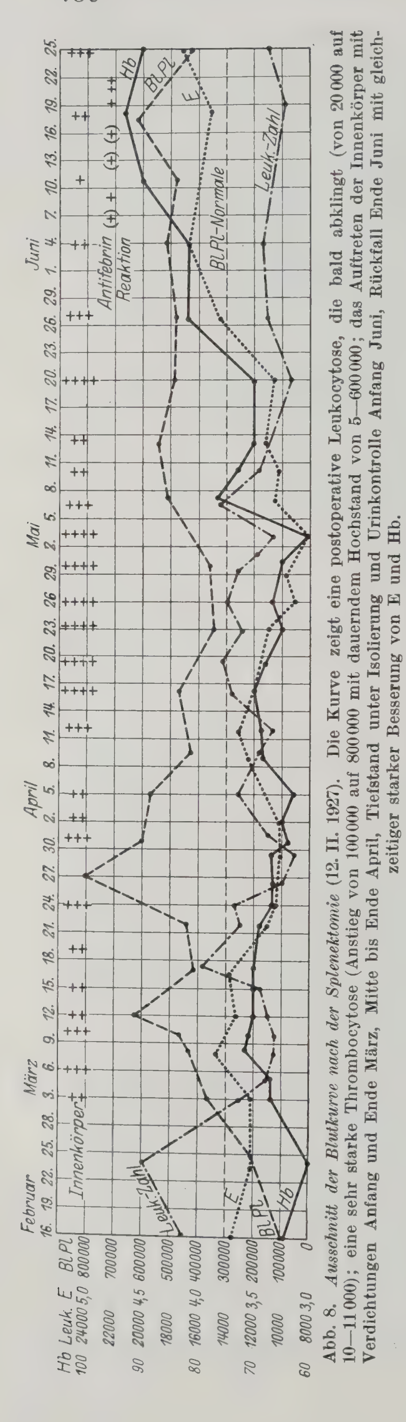


Abb. 8. *Ausschnitt der Blutkurve nach der Splenektomie* (12. II. 1927). Die Kurve zeigt eine postoperative Leukocytose, die bald abklingt (von 20 000 auf 10—11 000); eine sehr starke Thrombocytose (Anstieg von 100 000 auf 800 000 mit dauerndem Hochstand von 5—600 000; das Auftreten der Innenkörper mit Verdichtungen Anfang und Ende März, Mitte bis Ende April, Tiefstand unter Isolierung und Urinkontrolle Anfang Juni, Rückfall Ende Juni mit gleichzeitiger starker Besserung von E und Hb.

in Kubikmillimeter absolut. Erythrocyten und Innenkörper schwankten sehr stark und erreichten entgegengesetzte Tief- bzw. Höhepunkte im Laufe des Mai, wo die Patientin ganz augenscheinlich wieder sehr große Mengen Antifebrin konsumiert hatte. Anfang Mai wurde mit Zustimmung der Patientin, die dafür in ein besseres Zimmer gelegt wurde, die Überwachung verschärft, was sich zunächst in raschem Anstiege von Hb, E und Abstieg der Innenkörper äußerte. Gleichzeitig mit erneuter Vermehrung der Innenkörper Mitte Mai sank dann die Hb-Zahl etwas wieder ab, behielt bei den zeitweise auftretenden toxischen erhöhten Hb-Index noch bei, der sich besonders stark im Anschluß an die Innenkörperhäufung im Mai ausgebildet hatte. Ende Mai und Anfang Juni setzte dann ein sehr entschiedener Anstieg von E und Hb ein, der zeitweise zu normalem Index führte (4. Juni). (Siehe Kurve.)

In dieser Zeit wurde die Indophenolreaktion am Aetherextrakt als Antifebrinkontrolle im Urin vorgenommen, mit deren Hilfe auch der sofortige Nachweis kleiner eingenommener Mengen möglich war. Die Patientin ging unter dem psychischen Druck des bestimmten Befundes augenscheinlich sehr mit ihren Pulvern zurück. Die Innenkörper verschwanden einige Tage (10.—13. Juni) fast ganz, *während das Hb den Höchstwert von über* 90% *seit ihrer Einlieferung erreichte.* Sehr bald zeigte aber eine erneute Blutplättchenschwankung, Absinken des Hb, Zurückbleiben des E, starke Zunahme der Urinprobe die wieder erfolgte Zufuhr von Antifebrin an; die Innenkörper stiegen rasch an.

Schließlich mußte die augenscheinlich unheilbare Patientin entlassen werden, nachdem durch die Fortschritte der Besserung unter Kontrolle die Richtigkeit des Zusammenhanges der Innenkörperanämie mit den Antifebrinpulvern einwandfrei bewiesen war.

Der Urin hatte oft eine eigentümliche rötlich-gelbe Färbung, ergab aber keine Bilirubin-, nur schwache Urobilin- und Urobilinogenreaktion (besonders seit der Splenektomie), Methämoglobin konnte nicht nachgewiesen werden, wohl aber bis zu 1,2% Hämatoporphyrin in wechselnder Menge (ausgeführt von *Brückner* gelegentlich allgemeiner Untersuchungen auf Hämatoporphyrinvorkommen). Mit Salzsäure versetzt ergaben uns 3—5 Tropfen Carbollösung und 3—5 Tropfen frischer Chlorkalklösung eine deutliche Rotfärbung, die nach Ammoniakzusatz in Indophenolblau umschlug. (Klinischer Nachweis für Antifebrin im Urin zit. bei *Poulssen.*)

Nachdem erst einmal das Antifebrin als Ursache der Krankheit erkannt war, bot das Krankheitsbild verwandte Züge mit den *Literaturangaben* über die in den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts augenscheinlich häufigen Vergiftungen mit dem zuerst sehr beliebten Heilmittel, obgleich derartige chronische Vergiftungen ganz unbekannt zu sein scheinen.

Antifebrin, Acetanilid, ist ein keineswegs indifferenter Körper von der Formel $C_6H_3 — NHC_2H_3O$, der von *Cahn* und *Hepp* als Antipyreticum eingeführt wurde. *Falck*[1] stellte 1890 bereits 11 Literaturfälle akuter Vergiftung zusammen, von denen einer sicher, ein anderer zweifelhaft tödlich verlaufen waren. Experimentell fand *Lépine*[2] bei Hunden die schmutzigbraune Blutverfärbung, die Herabsetzung des Sauerstoffgehaltes auf die Hälfte und den Met-Hb-Streifen im Rot des Spektroskopes. Nach *Dennig* (zit. bei *Heffter*[3]) kann durch Antifebrin 0,685 pro Kilogramm Hund sich in 4 Stunden 62% des Oxy-Hb in Met-Hb verwandeln. Nach mehrfacher Beobachtung, die sich auch mit der unserigen deckt, geht die Cyanose aber nicht der Methämoglobinbildung parallel, sondern ihr stark voraus oder bildet eine Art Vorstufe; *Ellinger*[4] vermutet deswegen eine indirekte Bildung über das Methylphenylhydroxylamin. Die Giftwirkung wird ganz allgemein dem Anilingehalt zugeschrieben, da das in der Wirkung ähnliche Antipyrin ganz ungleich viel weniger giftig ist und die roten Blutkörper kaum verändert. Wir hatten unsere unten folgenden Experimente an Hunden und Katzen auch mit Antipyrin versucht, ohne trotz stärkster beizubringender Dosis irgendeinen Erfolg zu erzielen.

Die auffallendste klinische Erscheinung aller stärkeren Antifebrinvergiftungen war stets die Cyanose, die besonders von *Stachiewicz* (zit. bei *Falck*), *Bokai*[5] und vor allem ausgezeichnet von *Friedrich Müller*[6] an der Gerhardtschen Klinik als geradezu erschreckend mit den blauen Ringbildungen um die Augen, blauen Streifen über die Stirn, blaßblauem Aussehen sogar der Mundschleimhaut be-

[1] *Falck,* Ther. Mh. **4** (1890).
[2] *Lépine,* Semaine méd. **1886**, 473.
[3] *Heffter,* Handb. d. exp. Pharmakol. Bd I, S. 1055 (1923).
[4] *Ellinger,* Z. physik. Chem. **111** (1920).
[5] *Bokai,* Dtsch. med. Wschr. **1887**, H. 42.
[6] *Friedrich Müller,* Dtsch. med. Wschr. **1887**, H. 2.

schrieben wird. Nach *Friedrich Müller* beruht ein Teil derselben wegen der Inkongruenz mit dem Met-Hb-Gehalt des Blutes auf Stauungen in den gelähmten tieferen Hautvenen, wie besonders *Horstmann*[1] an seinem Falle auch im Augenhintergrund feststellen konnte. Auch diese Beobachtung können wir bestätigen: die Wange der Patientin ließ oft eine feinädrige Marmorierung unter der durchsichtigen Oberhaut mit bloßem Auge erkennen.

Fr. Müller gab zu seinem tödlichen Falle von Antifebrinvergiftung (Suizid) die genaueste Urinanalyse. Er erwähnt die rotgelbe Farbe des Urins, die nicht auf Anwesenheit der bekannten Gallenfarbstoffe beruht. Durch Säuerung mit Salzsäure für einige Minuten, schwacher Alkalisierung und Ausschüttelung mit reichlich Äther erhält man einen Extrakt, der mit salzsaurem Wasser eingedampft, nach Phenolzusatz eine prachtvolle blaue Indophenolreaktion ergibt. Aus weiteren chemischen Untersuchungen erschloß er die Ausscheidung des Acetanilids als Paramidophenol mit acetylierter Schwefel- und Glykuronsäure gepaart.

Der Urin dreht links und reduziert die Fehlingsche Lösung.

In der Diskussion zu meinem Vortrage erwähnte Herr Geh.-R. *F. Blumenthal*, daß sein Vater in den achtziger Jahren durch seine Erfolge bei Migräne im Selbstversuche das Mittel so populär machte, daß es von der Kronenapotheke ohne Rezept an das Publikum abgegeben wurde, doch wurde dies später verboten, weil zu viele leichtere Vergiftungen auftraten; er selbst gebrauchte aber das Mittel bis zum 60. Lebensjahre ohne Cyanose (0,2 Antifebrin mit 0,1 Coffein).

Eine recht ausführliche Zusammenstellung der Literatur mit noch zahlreichen weiteren Einzelheiten gibt das *Heffter*sche Handbuch der Pharmakologie Bd. 1, S. 1055ff. 1923.

Der Befund der Innenkörper wird in der mir vorliegenden Literatur über Antifebrin nicht erwähnt. Die Vergiftung wird allgemein als Anilinvergiftung betrachtet. Es waren gerade Anilinvergiftungen von Säuglingen durch frische Stempelfarbe der Windeln, bei denen Verf.[2] zuerst die Brauchbarkeit des Nachweises der wenig bekannten Gebilde im „Dicken Tropfen" als klinisches Kennzeichen der methamoglobinämischen Giftwirkung seinerzeit mitteilte.

Wir haben in weiteren Tierversuchen die *Frage des Zusammenhanges des Auftauchens der Innenkörper mit der Milzexstirpation* zu klären gesucht, wozu der Lab.-Gehilfe Herr *Braun* eine große Anzahl sehr geschickter Milzexstirpationen bei verschiedenen Tieren in meinem Auftrage ausgeführt hat.

Bei Katzen ließen sich auch vor der Milzentfernung, wie ich schon in Virch. Arch. 234 berichtete, die Innenkörper *im normalen Blute* durch einfache Giemsahämolyse *in allen Erythrocyten* zeigen. Sie sind aber nicht so vitalfärbbar, wie die toxischen Innenkörper. Einige Male erschien die Zahl der Innenkörper nach Milzexstirpation bei Katzen deutlich vermehrt.

Besseren Aufschluß ergaben Milzexstirpationen, die bei vielen Ratten und Mäusen für andere Versuche mit Ratten-Bartonellenanämie unter-

[1] *Horstmann*, zit. bei *Müller*.

[2] *V. Schilling*, Dtsch. med. Wschr. **1921**, H. 29.

nommen wurden. Bei Mäusen zeigten sich im Anschluß an die Splenektomie ganz einwandfrei echte Innenkörper in mäßiger Zahl im dicken Tropfen, ohne daß ein Medikament gegeben werden mußte.

Einen vollständigen Erfolg ergaben dann Hundeversuche mit langfortgesetzten Dosierungen:

Hund I. 22 kg. Gesund.
Erhält an 15 Tagen je 0,3 Antifebrin in Fleischstückchen.
Keine Innenkörper erkennbar (Nilblausulfatkammerfärbung).
Dann folgende Fortsetzung:
1,0
0,5 Innenkörper fraglich.
0,5
0,5
0,5 Innenkörper sicher, aber sehr spärlich.
1,5
0,5 Innenkörper klein, etwas zahlreicher.
0,5 *Entmilzung.*
0,5
0,5
0,5 Innenkörper deutlich und groß.
Nach 4 Tagen mit 0,5 Innenkörper sehr gut ++.

Hund II. 19,7 kg.
15 Tage 0,5 ohne Innenkörper.
Dann fortgesetzt mit:
2,0
1,0 Innenkörper fraglich.
1,0
0,5
0,5 Innenkörper +++, fast jeder Erythrocyt.
Dann abgesetzt; nach 14 Tagen langsam negativ geworden.

Hund III. Früher zu anderen Zwecken entmilzt. 13,8 kg.
Nach 5 Tagen 0,3 fraglich Innenkörper.
Am 6. Tage deutliche Innenkörper +.

Die Versuche werden bezüglich der Dosierung fortgesetzt. Sie ergeben aber schon jetzt die Abhängigkeit der Innenkörper von der Antifebrindosis (Grenzdosis etwa 20—25 mg pro kg Körpergewicht); bei Hund I den Einfluß der Entmilzung auf das Auftreten der Innenkörper bei der vorher negativen Grenzdosis und die sehr rasche Vergiftung des milzlosen Hundes III durch die bei den anderen Hunden viel längere Zeit unwirksame parallele Dosis.

Bei diesen Untersuchungen bestätigte sich auch die l. c. von mir mitgeteilte Tatsache, daß eine gewisse Beziehung zwischen Jollykörpern und Innenkörpern besteht: die Zunahme zahlreicher Jollykörper nach der Milzexstirpation ist begleitet von einer sehr viel deutlicheren Ausprägung der sog. Randkörnchen, die geradezu regelmäßig auftreten können. Ich habe diese Struktur mit *Nissle* u. a. als Zentren der Erythrocyten angesehen. Diese Zentren haften irgendwie fester am Kernapparat

und reißen Chromatin an sich. Ebenso werden aber auch die unmittelbar am Zentrum liegenden Innenkörper (Kapselkörper, Zentrotheken) mit mehr Chromatin gelegentlich umhüllt, und so erscheint dann der Innenkörper chromatinumhüllt als Jollykörper. Man kann alle Übergänge zwischen Jollykörpern und Kapselkörpern auffinden; manchmal liegt mitten im ringförmig erscheinenden Jollychromatin das hb-farbene kleine Kapselkörperchen als „Kern".

Diese Beobachtungen legen die gemeinsame Auffassung für das Erscheinen von Jollykörpern, Kapselkörpern und Zentren nahe, daß es sich um eine Einwirkung der Splenektomie auf den Teilungs- oder Entkernungsvorgang handelt, die *am Zentralapparat der Zelle* angreift und eine festere Bindung zwischen diesem und dem Kern, bzw. *eine weniger vollkommene Trennung bei der Entkernung hervorbringt.* Dadurch bleiben Chromatinteile am Zentralapparat haften, die sein pathologisches Bild hervorrufen. Die einfache Erklärung aller dieser Gebilde als Kernreste (*Weidenreich, Jolly,* neuerdings *Gutstein* und *Wallbach*) kann jedenfalls nicht richtig sein.

Die Milz trägt anscheinend hormonal zur regelrechten Entkernung der Erythrocyten bei; sie wirkt der Vergiftung der Erythrocyten entgegen bzw. entfernt sie geschädigte Erythrocyten aus der Blutbahn, wie schon durch die Untersuchungen von *Hess* und *Müller*[1] gezeigt war und wie auch unsere Milz- und Knochenmarksbefunde es stützten.

Der seltsame Fall erweist wieder einmal die Wichtigkeit der Blutkontrolle; selbst die zunächst unscheinbarsten und unerklärlichsten Befunde erlangen unversehens ihre praktische Bedeutung, wie dies für die Innenkörper hier wohl zum ersten Male in so eklatanter Weise gezeigt wurde.

Einer kurzen Prüfung bedarf noch die Frage, ob sich das gesamte Krankheitsbild der Patientin durch die chronische Acetanilidvergiftung restlos aufklären läßt. Für einen großen Teil der Symptome ist die Frage sicher zu bejahen: für die Cyanose, die Schwächezustände, den allgemeinen kachektischen Habitus, die schwankende toxische (farbstoffreiche) Anämie, die Methämoglobinbildung, die Innenkörperbildung. *Poulssen* (Lehrbuch der Pharmakologie) erwähnt bei längerem Gebrauche Anilinkachexie.

Ein weiterer Teil der Symptome erscheint Folge der sekundären, sich unter unseren Augen stark verschlimmernden Milzschädigung: die Resistenzverminderung und Urobilinogenurie, sowie die schubweise starke Polychromasie im Dicken Tropfen (*erworbener toxischer hämolytischer Ikterus*), die verlängerte Blutungszeit. Erstere Erscheinungen verschwanden nach Splenektomie fast restlos; die Polychromasie erreichte nie wieder die frühere Stärke.

[1] *Hess* und *Müller,* Wien. klin. Wschr. **1913**.

Die nervösen Erscheinungen, auch die oft seltsame psychische Einstellung der Patientin findet bei den akuten Vergiftungen ihre Parallelen (siehe *Falck*).

Eine depressive Wirkung auf das Herz konstatierte schon *Lang* (zit. bei *Falck*). *Herczel* erwähnt Kriebeln u. a. periphere Nervensymptome.

Am schwierigsten bleibt die Frage der fieberhaften *Temperaturschwankungen* und der chronischen *allgemeinen Temperaturerhöhung* zu deuten.

Hennschen (zit. bei *Falck*) sah dreimal inverse Fieberreaktion bei Antifebringebrauch, Anstieg statt Absturz. Nach der einmaligen Züchtung von Viridanskokken aus dem Blute (siehe oben), den Herz- und Milzsymptomen wäre eine Komplikation mit Viridans nicht ganz ausgeschlossen; der Krankheitsverlauf wäre aber ein ganz ungewöhnlich langer. Vor allem hätte man infektiöse Blutbilder, hypochrome Anämie und ungünstige Reaktion auf die Splenektomie erwarten müssen. Wir haben mehrfach Viridans in Blutkulturen auftreten sehen. ohne daß sich später in den Fällen eine Viridansinfektion ergab und halten den nur einmaligen Befund nicht für einwandfrei. Die im Knochenmark und Milz festgestellten Phagocytosen, toxisch-entzündlichen Reizungen, Detritusanhäufungen und die auffallend hohe Blutkörperchensenkungsreaktion gestatten aber auch so den Schluß auf *sehr erhebliche resorptive Vorgänge*, wozu noch ein allgemein erhöhter Gaswechsel kam, so daß gerade die sehr einförmige Allgemeinerhöhung der Temperatur auch ohne Infektion erklärt werden könnte. Eine endgültige Entscheidung kann erst der Verlauf bringen. Ganz sicher trat jedesmal mit scharfer Überwachung ein so gewaltiger Umschwung im Krankheitsbilde ein, daß die *Acetanilidvergiftung als Hauptursache* des durchaus aus dem Rahmen der Endokarditis herausfallenden Krankheitsbildes betrachtet werden darf. *Zudem gestattete die Kontrolle der Innenkörper, die in Zukunft bei allen derartigen Fällen als einfachstes klinisches Symptom und Kontrollmittel angewandt werden sollte, die jedesmalige Verschlimmerung und Besserung mit ihren Vermehrungen und Verminderungen klinisch in engste Parallele zu setzen.*

Zusammenfassung.

Eine jahrelang alle behandelnden Ärzte täuschende Coffeinistin wurde durch den Befund von Innenkörpern in ihren Erythrocyten ihrer Coffeinsucht überführt. Die Unterlage dazu gab die Verwendung von Mischpulvern mit Antifebrin (Acetanilid), die eine chronische, sehr starke Anilinvergiftung mit tiefer Blausucht, Milztumor, hämolytischem Ikterus, nervösen Symptomen und toxischer Anämie herbeigeführt hatten. Methämoglobinbildung ließ sich in den Innenkörpern nachweisen.

Dauernde Kontrolle des Urins und des Blutbildes zeigte den weiteren heimlichen Gebrauch des verbotenen Mittels, bewog die Patientin zeitweise zur Unterlassung und lieferte in diesen Zeiten den Beweis der Abhängigkeit des Krankheitsbildes, das vielfach als Endokarditis, Herzfehler usw. gegolten hatte, von dem Antifebringebrauch und die Möglichkeit der Heilung der Patientin, doch konnte auf die Dauer die Coffein-Antifebrinsucht nicht unterdrückt werden. Eine bei der Patientin wegen des hämolytischen Komplexes vorgenommene Milzexstirpation zeigte augenscheinliche Zusammenhänge zwischen Milzausfall und Auftreten vermehrter Innenkörper gleichzeitig mit Jollykörper und Randkörperchen oder Zentren, so daß die gemeinsame Ursache für diese intraerythrocytären Erscheinungen in einer Beeinflussung des Zentralapparates der roten Blutzelle durch die ausfallende Milztätigkeit gesucht werden kann, wie auch tierexperimentell bestätigt werden konnte. Durch Knochenmarkuntersuchung wurde erwiesen, daß die Erythroblasten fast immer frei von Innenkörpern sind und daß diese erst in den reiferen orthochromatischen Erythrocyten durch einen vitalen Vorgang sich ausbilden. Die normale Milz scheint die regelrechte biologische Entwicklung der Erythrocyten hormonal zu beeinflussen und der Vergiftung entgegenwirken bzw. die erkrankenden Zellen schnell aus der Blutbahn zu entfernen.

(Aus der Infektionsabteilung des Städtischen Rudolf Virchow-Krankenhauses in Berlin.)

Weitere klinische und experimentelle Untersuchungen über den Scharlach.

XII. Mitteilung.

Die Pathogenese der Scharlachnephritis.

Von

Prof. **U. Friedemann** und Dr. **H. Deicher**,
Dirigierender Arzt. Oberarzt.

(*Eingegangen am 6. Juni 1928.*)

In der Literatur über die Scharlachnephritis nimmt der Versuch, diese Erkrankung als eine anatomisch charakterisierte Einheit zu betrachten, einen breiten Raum ein, ohne daß zwischen den Ansichten der Autoren eine Einigung erzielt werden konnte. *Volhard*, *Jochmann*, *Friedländer* u. a. betrachten die akute Glomerulonephritis als die typische Form der Scharlachnierenentzündung, *Klein*, *Munk*, *Aufrecht* halten dagegen die interstitielle Nephritis für die dem Scharlach spezifisch zukommende Form der Nierenerkrankung. *Weigert* beschreibt eine große weiße Niere beim Scharlach. Tatsächlich liegen die Verhältnisse so, daß verschiedene anatomische Formen der Nephritis beim Scharlach vorkommen, von denen die interstitielle als Teilerscheinung einer allgemeinen Scharlachsepsis zu betrachten ist, während die typische Spätnephritis wohl immer eine Glomerulonephritis ist; andererseits ist aber sicher, daß die akute Glomerulonephritis auch bei anderen Krankheiten, z. B. nach der gewöhnlichen Angina und dem Erysipel, vorkommt. Was die Scharlachnephritis vor den Nephritiden nach anderen Infektionskrankheiten auszeichnet und ihr das besondere Interesse der Kliniker und Pathologen verschafft hat, ist nicht der anatomische Befund, sondern die typische Inkubationszeit, ihr Auftreten, nachdem die akuten Erscheinungen der Anfangskrankheit bereits abgeklungen sind.

Bekanntlich tritt die Scharlachnephritis am häufigsten zwischen dem 19. und 22. Tage auf, frühestens am 12., spätestens in der 6. Woche nach Beginn der Erkrankung. Allen Theorien, die sich mit der Patho-

genese der Scharlachnephritis beschäftigt haben, liegt deshalb die Erklärung ihrer Inkubationszeit als Problem zugrunde.

Von älteren Theorien erwähnen wir diejenige von *Bohn*, der die Nierenerkrankung auf eine erhöhte Tätigkeit dieses Organs zurückführt, das vikariierend für die geschädigte Haut eintreten müsse. Die Theorie hat nur mehr historisches Interesse.

Soerensen, *Jürgensen* u. a. nehmen an, daß die Inkubationszeit der Scharlachnephritis eine scheinbare ist. Die klinischen Symptome der Erkrankung treten zwar erst nach Abklingen der akuten Krankheitserscheinungen auf, die den klinischen Symptomen zugrunde liegende Veränderung der Nieren soll aber bereits während des primären Scharlachs ausgebildet sein; auch diese Theorie kann heute nicht mehr als befriedigend betrachtet werden. Die in frühen Stadien der Scharlacherkrankung Verstorbenen zeigen offenbar nicht die schon erwähnten anatomischen Veränderungen der eigentlichen Scharlachnephritis, sondern eine die allgemeine Scharlachsepsis begleitende interstitielle Nephritis. Nach *v. Szontagh* bleibt das Scharlachvirus nach Überstehen der primären Erkrankung im Körper zurück und übt einen dauernden Reiz auf die Nieren aus, dessen Kumulierung schließlich zur klinisch nachweisbaren Erkrankung führt. *Pospischill* und *Weiß* haben zuerst darauf aufmerksam gemacht, daß die Scharlachnephritis häufig nicht allein auftritt, sondern mit Angina, Halsdrüsenschwellungen oder Fieber kombiniert sein kann. Es handelt sich nach *Pospischill* und *Weiß* bei diesem ganzen Syndrom um ein Wiederaufflackern des primären Scharlachprozesses, um eine rekurrierende Erkrankung, die von *Pospischill* und *Weiß* den Reprisen beim Rekurrensfieber an die Seite gestellt wird. Wichtig und offenbar zutreffend an der Darstellung *Pospischills* ist die Auffassung der Nephritis als einer dem Scharlach essentiell zugehörigen und durch dessen Virus bedingten Erkrankung, nicht als einer akzidentellen Mischinfektion. Völlig verschieden von allen diesen Theorien ist diejenige von *Escherich* und *Schick*. *Schick* hat darauf hingewiesen, daß die Inkubationszeit der Scharlachnephritis nahezu zusammenfällt mit der Inkubationszeit der Antikörperbildung beim Menschen und hat deshalb die Vermutung ausgesprochen, daß die Scharlachnephritis auf eine mit der Antikörperbildung in Zusammenhang stehende Immunitätserscheinung zu beziehen und als allergische Reaktion des Organismus auf das Scharlachvirus zu betrachten ist; im speziellen stellt sich *Schick* vor, daß das Scharlachvirus nach Abklingen der akuten Erscheinungen in latenter Form im Körper zurückbleibt und erst pathogene Eigenschaften annimmt, wenn es mit den spezifischen Antikörpern reagiert. *Schick* weist auf die Analogien mit der Serumkrankheit hin, bei der das injizierte Pferdeserum ebenfalls so lange reaktionslos im Körper verweilt, bis die nach einer Inkubations-

zeit von etwa 2 Wochen gebildeten spezifischen Antikörper mit ihm in Reaktion treten. Dieser Anschauung haben sich im wesentlichen *Fr. Müller*, *Feer*, *Volhard* angeschlossen. Es ist nicht zu leugnen, daß die Theorie von *Escherich* und *Schick* eine logisch befriedigende Erklärung für das Auftreten der Scharlachnephritis gibt, aber andererseits muß zugegeben werden, daß diese bisher rein hypothetischen Charakters ist, ja sein mußte, solange uns über die Natur des Scharlacherregers alle Kenntnisse fehlten. Wir sind deshalb an die Aufgabe herangetreten, zu untersuchen, ob die von den amerikanischen Autoren *Dochez* und *G.* und *H. Dick* auf so breiter experimenteller Grundlage vertretene Theorie der Streptokokkenätiologie des Scharlachs die Möglichkeit bietet, auch das Problem der Pathogenese der Scharlachnephritis experimentell in Angriff zu nehmen. Sollte sich dies als möglich erweisen, so würde dadurch nicht nur dieses spezielle Problem eine Förderung erfahren, sondern es würde sich indirekt der Schluß ergeben, daß die Scharlachnephritis auf die Wirkung des Streptokokkus zurückzuführen ist; eine solche Feststellung wäre für das ätiologische Problem von prinzipieller Bedeutung, weil ja der essentielle dem Scharlachprozeß als solchem zugehörige Charakter der Scharlachnephritis allgemein anerkannt ist. Am nächsten lag der Gedanke, die Scharlachnephritis auf die Wirkung des von *G.* und *H. Dick* entdeckten spezifischen Scharlachtoxins zurückzuführen. Da dieses Gift seinen Angriffspunkt in den Capillaren der Haut hat, so wäre es durchaus vorstellbar, daß es auch die Blutcapillaren der Glomerulusschlingen entzündlich verändert. Schwer verständlich bliebe allerdings auch bei dieser Auffassung der späte Eintritt der Scharlachnephritis und ihre charakteristische Inkubationszeit. Um diese zu erklären, nahmen wir zunächst an, daß möglicherweise das Ausbleiben der spezifischen Antitoxinbildung zu der Entstehung der Nephritis in Beziehung stehen könnte. Wir haben deshalb systematisch bei unseren Nephritiskranken den Dicktest geprüft, mußten aber feststellen, daß die Mehrzahl der Nephritiskranken zur Zeit des Auftretens der Nierenstörung bereits einen negativen Dicktest ergab, so daß also unsere Annahme sich als hinfällig erwies. Wir halten es nicht für ausgeschlossen, daß die im akuten Stadium gesetzte Capillarschädigung der Nieren ein prädisponierendes Moment für die Entstehung der Nephritis abgibt; ihre alleinige Ursache kann sie jedoch nicht sein.

Versuchen wir nun die Anschauung von *Escherich* und *Schick* auf die Scharlachstreptokokkentheorie anzuwenden, so ergibt sich folgende Vorstellung: Nach Abklingen der akuten Erscheinungen bleiben irgendwo im Körper, in den Tonsillen, in den angulären Lymphknoten, im Mittelohr, vielleicht auch in den Nieren selbst, Streptokokken zurück, die zunächst reaktionslos vom Organismus vertragen werden. Gegen Ende

der 3. Woche treten nun antibakterielle Antikörper gegen Streptokokken auf, die mit diesen unter Bildung giftiger Reaktionsprodukte (Endotoxine) in Verbindung treten; die Endotoxine rufen ihrerseits die Nierenschädigung hervor. *Duval* und *Hibbard* haben diese Theorie bereits experimentell zu begründen gesucht. Sie immunisierten Kaninchen gegen Scharlachstreptokokken, injizierten dann den hochimmunen Tieren größere Mengen von Streptokokkenkulturen in die Bauchhöhle. Das nach 1—2 Stunden gewonnene Peritonealexsudat wurde durch Berkefeld-Kerzen filtriert und gesunden unbehandelten Kaninchen intravenös injiziert. Es trat danach regelmäßig eine mikroskopisch nachweisbare, typische Glomerulonephritis auf. Um die Annahme eines gleichen Mechanismus beim Menschen über den Bereich einer Hypothese herauszuheben, war die Frage zu entscheiden, ob überhaupt beim Menschen nach Überstehen des Scharlachs antibakterielle Antikörper gegen Streptokokken auftreten und ob ihr Erscheinen in gesetzmäßiger zeitlicher Beziehung zum Beginn der Scharlachnephritis steht.

Über antibakterielle Antikörper gegen Streptokokken im Rekonvaleszentenserum liegen aus älterer Zeit vereinzelte Angaben vor. Eine Differenzierung mittels der Agglutination durch Rekonvaleszentenserum versuchten *Baginski* und *Sommerfeld, Moser* und *v. Pirquet, Detot* und *Boucart, Dopter, Jogiches, Tunicliff* mit sehr widersprechenden Resultaten: *Moser* und *v. Pirquet* erhielten nur schwache Agglutinationen; *Detot* und *Boucart, Dopter* und *Jogiches* berichten über positive Resultate, doch war die Agglutination unspezifisch und erstreckte sich auch auf andere Streptokokken. *Tunicliff* endlich fand, daß die Agglutination durch unverdünntes Rekonvaleszentenserum spezifisch war. Abgesehen von der mangelnden Übereinstimmung dieser älteren Befunde scheinen uns überhaupt Agglutinine und komplementbindende Antikörper zur Entscheidung des uns interessierenden Problems nicht geeignet, da keinerlei Anhaltspunkt dafür vorliegt, daß die Einwirkung dieser Antikörper auf die Streptokokken zur Bildung von Endotoxinen führt. Unsere Bemühungen waren deshalb darauf gerichtet, bactericide Antikörper im Serum von Scharlachrekonvaleszenten nachzuweisen.

Die von uns angewandte Methodik war folgende: Es wurden zunächst Scharlachstreptokokken wiederholt durch die Maus geschickt, um ihre Virulenz zu steigern. Selbst bei primär fast avirulenten Streptokokken gelang es uns ziemlich leicht, schon nach wenigen Passagen einen hohen Grad von Mäusevirulenz zu erzielen. Unser Stamm 77, der nur in der Menge von 0,5 ccm 24stündiger Bouillonkultur Mäuse tötete, führte bereits nach 2 Mäusepassagen in der Menge von 0,3 ccm einer Bouillonverdünnung 1 : 1 Million den Tod einer 20 g schweren Maus in 24 Stunden herbei. Nach 7 Mäusepassagen war die Virulenz auf 1 : 10 Milliarden gestiegen. Ebenso leicht gelang die Virulenzsteigerung beim Stamm Ka.,

während wir beim Dickstamm über eine Virulenz von 1 : 10000 nicht hinauskamen. In allen unseren Versuchen wurde das Rekonvaleszentenserum in der Menge von 0,5 ccm Vollserum und 0,5 ccm $^1/_{10}$ Serum subcutan injiziert, die Bakterienkultur 24 Stunden später intraperitoneal eingespritzt; von der Bakterienkultur kam die einfach tödliche Dosis, die zehnfach tödliche Dosis und die hundertfach tödliche Dosis zur Anwendung. Bevor wir das Rekonvaleszentenserum untersuchten, haben wir das uns zur Verfügung stehende Handelsserum von *Dochez* und von den Behringwerken, von *Ruete-Enoch* und von den Höchster Farbwerken geprüft. Obwohl diese Sera zum Teil nicht mit reinen Toxinen, sondern außerdem durch Injektion von Streptokokken erzeugt werden, waren sie größtenteils völlig frei von antibakteriellen Antikörpern. Nur bei 2 der von uns geprüften Seren, nämlich einem Serum von Dochez und einem Serum der Behringwerke, konnten wir einen sehr geringen antibakteriellen Titer feststellen.

Wir haben sodann die Sera von Scharlachrekonvaleszenten geprüft, die nicht an Scharlachnephritis litten. Im Ganzen wurden 93 Sera dem Versuch unterworfen. Eine genaue tabellarische Übersicht über unsere Resultate veröffentlichen wir in der Zeitschr. f. Hyg. Die folgende Tabelle gibt den Ausfall der Versuche in den einzelnen Wochen der Rekonvaleszenz wieder, indem wir berechnet haben, wieviel Prozent der im Versuch befindlichen Tiere die Infektion überlebt haben. Wir haben dabei alle Tiere, welche 5 Tage und länger am Leben blieben, als geheilt gerechnet.

Tabelle 1.

a) Vollserum.

	Wochen						42. Tag
	1	2	3	4	5	6	
Summe d. Versuchstiere	24	15	27	30	21	18	105
Davon leben	1	2	2	6	5	5	55
Prozentzahlen	4,1%	13,3%	7,4%	20%	24%	28%	53,3%

b) $^1/_{10}$ Serum.

	1	2	3	4	5	6	42. Tag
Summe d. Versuchstiere	15	9	24	24	18	18	99
Davon leben	0	1	0	0	3	5	34
Prozentzahlen	0%	11%	0%	0%	17%	28%	34,3%

Aus dieser Tabelle ersehen wir, daß in den ersten Wochen der Rekonvaleszenz nur ganz vereinzelt Tiere durch das Rekonvaleszentenserum geschützt wurden. Erst von der 4.—5. Woche ab sind antibakterielle Antikörper in einem größeren Prozentsatz nachweisbar; die besten Resultate erhielten wir mit den nach Ablauf der 6. Woche

entnommenen Seren. Wir haben somit zeigen können, daß in der Tat nach Überstehen des Scharlachs antibakterielle Antikörper in einer Konzentration, die im Vergleich mit den künstlichen Immunseren als beträchtlich bezeichnet werden muß, im Serum auftreten. Das Fehlen der Antikörper in den ersten Wochen der Rekonvaleszenz beweist, daß es sich nicht um normale Antikörper, sondern um immunisatorisch entstandene handelt. Bemerkenswert erscheint uns die Tatsache, daß der Antikörpergehalt in der 2. Krankheitswoche etwas höher ist als in der 3. Wir würden dieses Resultat ohne weiteres für zufällig halten, wenn nicht bei der *Fanconi*schen Reaktion (intracutane Injektion von Streptokokkenvaccine) von *Fanconi* selbst sowie von *Bogdanowicz* und *Szenajch* die gleiche Erscheinung beobachtet worden wäre. *Fanconi* führt diese Tatsache auf eine wellenförmige Bewegung der Immunitätsvorgänge zurück, eine Annahme, die durch unsere Resultate eine Bestätigung zu erfahren scheint.

In einer 2. Versuchsreihe haben wir nun die im Beginn der Scharlachnephritis entnommenen Sera untersucht. Im ganzen wurden 13 Nephritissera geprüft mit dem Resultat, daß 38,4% der infizierten Tiere gerettet wurden. Um einen Vergleich mit den Seren nephritisfreier Scharlachrekonvaleszenten zu gewinnen, stellen wir in der folgenden Tabelle die in der 3. Krankheitswoche entnommenen Nephritissera den in der gleichen Zeit entnommenen Seren nephritisfreier Patienten gegenüber.

Tabelle 2.

a) Vollserum.

	3. Woche	Nephritis 3. Woche
Summe d. Versuchstiere	27	24
Davon leben . . .	2	10
Prozentzahlen . . .	7,4%	41,6%

b) $^1/_{10}$ Serum.

	3. Woche	Nephritis 3. Woche
Summe d. Versuchstiere	24	24
Davon leben . . .	0	14
Prozentzahlen . . .	0%	58,3%

Wir entnehmen dieser Tabelle das überraschende Resultat: *Während bei den nephritisfreien Scharlachrekonvaleszenten Antikörper nur in äußerst geringer Menge nachweisbar sind, ist der Antikörpergehalt der Nephritissera ein außerordentlich hoher*, ja er übertrifft sogar den der am Ende der 6. Krankheitswoche entnommenen Rekonvaleszentenseren.

Wir haben somit festgestellt, daß *bei den Nephritiskranken* in der Tat *antibakterielle Antikörper gegen Scharlachstreptokokken bereits in der 3. Woche* nachweisbar sind, also zu einer Zeit, in der sie bei nephritisfreien Scharlachrekonvaleszenten noch fehlen.

In welcher Beziehung steht nun die frühzeitige Antikörperbildung zur Entstehung der Scharlachnephritis? Folgende Möglichkeiten liegen vor:

1. Die Antikörperbildung ist im Sinne von *Schick* und *Escherich* die Ursache der Nephritis.

2. Die Nephritis ist Ursache der frühzeitigen Antikörperbildung.

Die letztere Möglichkeit muß durchaus ernstlich in Betracht gezogen werden; wie wir bereits in der Einleitung erwähnten, ist die Scharlachnephritis häufig mit anderen Symptomen (Angina, Drüsenschwellung, Fieber) kombiniert, die wir auf ein Eindringen der Scharlachstreptokokken in die Gewebe zurückführen müssen. Es wäre nun gut verständlich, wenn die Antikörperbildung bei jenen Patienten schneller und intensiver einsetzte, bei denen die Vermehrung der Streptokokken nicht auf die Rachenschleimhaut beschränkt bleibt, sondern zu einem Eindringen in die Gewebe des Organismus führt. Um diese Frage zu prüfen, haben wir aus unseren Krankengeschichten festgestellt, ob in der Tat bei den mit septischen Komplikationen verlaufenden Scharlachfällen Antikörper regelmäßiger nachweisbar waren als beim unkomplizierten Scharlach. Aus der folgenden Tabelle ersehen wir, daß dieses nicht der Fall ist:

Tabelle 3.

Fälle Nr.	Antikörperbildung gut	Fälle Nr.	Antikörperbildung schlecht
1	Leichte Drüsen im Beginn	11	Drüsen, Rheumatoid
2	Drüsen, Otitis	12	Leichtes Rheumatoid
3	Leichte Drüsenschwellung	13	Rheumatoid, leichte Drüsenschwellung
4	Rheumatoid	14	Angulardrüsen
5	Keine Komplikationen	15	Angulardrüsen
6	,,	16	Keine Komplikationen
7	,,	17	,,
8	,,	18	,,
9	,,	19	,,
10	,,	—	—

Wir müssen aus diesem Ergebnis schließen, daß *die Antikörperbildung nicht Folge, sondern Ursache der Scharlachnephritis ist.*

Allerdings verhehlen wir uns nicht, daß der Nachweis antibakterieller Antikörper allein nicht genügt, um die Entstehung der Scharlachnephritis zu erklären; da wir bei der großen Mehrzahl der Scharlachrekonvaleszenten antibakterielle Antikörper nachgewiesen haben, so ist zunächst nicht recht zu verstehen, warum nicht auch bei diesen, wenn auch später, eine Nephritis auftritt. Vielleicht ist folgende Hypothese geeignet, diesen Widerspruch aufzuklären: Bei der Einwirkung der antibakteriellen Antikörper auf die Streptokokken werden Endotoxine in Freiheit gesetzt, welche die Nephritis erzeugen. Neben den antibakteriellen Antikörpern aber entstehen Antiendotoxine, die

imstande sind, die Giftwirkung der Endotoxine zu neutralisieren. Im allgemeinen entstehen die Antiendotoxine gleichzeitig mit den antibakteriellen Antikörpern oder vor ihnen. In einer Minderzahl von Fällen hingegen erscheinen die antibakteriellen Antikörper sehr frühzeitig, ohne daß die Bildung der Antiendotoxine mit ihnen Schritt hält, und das eben sind die Patienten, die an Scharlachnephritis erkranken. Weitere Untersuchungen werden zu ergeben haben, ob sich im Serum von Scharlachrekonvaleszenten antiendotoxische Antikörper nachweisen lassen.

Eine Tatsache müssen wir noch erwähnen, für die wir bisher eine Erklärung zu geben nicht imstande sind. Nach der Theorie von *Escherich* und *Schick* müßte die Bildung antibakterieller Antikörper eine notwendige Vorbedingung für die Entstehung der Scharlachnephritis sein. Im Gegensatz dazu haben wir in einigen allerdings seltenen Fällen von Scharlachnephritis antibakterielle Antikörper nicht nachweisen können. Vielleicht gibt es lytische Antikörper, welche aus den Streptokokken Endotoxine in Freiheit setzen, ohne sie abzutöten, doch ist dies zunächst eine experimentell nicht beweisbare Hypothese.

Unabhängig von jeder Theorie müssen wir jedenfalls die *Koinzidenz von Scharlachnephritis und vorzeitiger Antikörperbildung* nach unseren Versuchen für experimentell erwiesen halten, und wir hoffen damit eine Grundlage geschaffen zu haben, auf der weitere Untersuchungen über die Pathogenese der Scharlachnephritis aufgebaut werden können. Wir halten uns für berechtigt, aus unseren Resultaten den Schluß zu ziehen, daß der Streptococcus ätiologisch bei der Entstehung der Scharlachnephritis eine Rolle spielt. Es kann daher ein weiteres wichtiges Symptom der Scharlacherkrankung ätiologisch auf den Streptococcus zurückgeführt werden, nachdem dessen Bedeutung für die Entstehung des Exanthems bereits sichergestellt ist. Wir dürfen in unseren Versuchsergebnissen somit einen weiteren Beweis für die ätiologische Bedeutung des Streptococcus für den Scharlach überhaupt erblicken.

Wir wollen zum Schluß noch einige Untersuchungen anführen, die uns über den Siedlungsort *der* Streptokokken Aufschluß geben sollten, deren Lyse wir für die Entstehung der Scharlachnephritis verantwortlich machen. Die nächstliegende Annahme wäre natürlich, daß die Nieren selbst Sitz der Streptokokken sind. Wir haben deshalb bei 14 Fällen den steril entnommenen Urin von Scharlachnephritiskranken auf der Höhe der Erkrankung genauestens bakteriologisch untersucht, konnten jedoch kulturell niemals Streptokokken nachweisen; ferner haben wir dieselben Urine auf Mäuse verimpft. In 12 Fällen fielen diese Tierversuche völlig negativ aus. In 2 Versuchen wurden in je einer von 5 getöteten Mäusen hämolytische Streptokokken in den Organen nachgewiesen. Nachdem *Palante* und *Koudriavtzeva* gezeigt

haben, daß auch in normalen Mäuseorganen bisweilen hämolytische Streptokokken angetroffen werden, halten wir es für unwahrscheinlich, daß die von uns gefundenen Keime dem eingespritzten Urin entstammten. Wir müssen daher im ganzen das Resultat unserer Untersuchungen als ein negatives bezeichnen, womit es wohl sehr unwahrscheinlich wird, daß in den Nieren selbst bei der Scharlachnephritis Streptokokken in erheblicherer Menge vorhanden sind. Auch im Blut konnten wir niemals, selbst dann nicht, wenn Fieber vorhanden war, Streptokokken nachweisen, die Materia peccans muß deshalb wohl an den Orten septischer Komplikationen ihren Sitz haben (Angina, Drüsenschwellungen, Otitis). Welche Bedeutung diesen Erkrankungen für die Entstehung der Scharlachnephritis zukommt, beweist der folgende von uns beobachtete Fall:

Patientin E. N., 25 Jahre alt, erkrankte am 1. II. 1928 an Scharlach und wurde mit 10 ccm Scharlachserum in der Stadt behandelt. Am 13. II. begann das rechte Ohr zu laufen, am 16. II. trat ein klopfender Schmerz und Schwellung hinter dem Ohr auf. Aufnahme am 27. II. Temperatur 38,3°, starke Schuppung. Hinter dem rechten Ohr teigige Schwellung und Fluktuation unterhalb des Warzenfortsatzes; reichlich eitrige Sekretion aus dem Ohr. Urin: Eiweiß pos., zahlreiche Erythrocyten, vereinzelte Leukocyten. Blutdruck 105/55 mm Hg. 29. II. Aufmeißelung des Processus mastoideus. Der Warzenfortsatz größtenteils eingeschmolzen; Eröffnung des Antrums, Ausräumung des erkrankten Knochens. 6. III. Urinausscheidung stark vermindert. 12. III. reichlich Erythrocyten im Urin, Kopfschmerzen. 20. III. Überschießende Flüssigkeitsausscheidung. 29. III. Urin weiter stark bluthaltig. 11. IV. Peritonsilläre Schwellung rechts, starke Schluckbeschwerden; massenhaft Erythrocyten und Leukocyten im Urin. 15. IV. Incision der rechten Tonsille, aus der Tiefe kommt reichlich Eiter. 20. IV. Urin weiter stark bluthaltig, Flüssigkeitsausscheidung mangelhaft. 24. IV. Tonsillektomie der rechten Tonsille (Dr. *Bruns*). 27. IV. Patientin sehr blaß, im Urin weiter massenhaft Erythrocyten und Leukocyten, 9‰ Albumen, spez. Gew. 1010. 1. V. noch starke Anämie, Hämoglobin 36%, Erythrocyten 2150000, Färbeindex 0,83. Albuminurie geht zurück. 8. V. Blutgehalt des Urin stark vermindert, Albuminurie auf 1‰ zurückgegangen, überschüssige Wasserausscheidung. 22. V. nur noch vereinzelte Erythrocyten im Urin, Albumen in Spuren, überschüssige Wasserausscheidung. Anämie wesentlich gebessert. Hämoglobin 58%, Erythrocyten 2880000, Färbeindex 1. Patientin ist noch in Behandlung.

Dieser Krankengeschichte können wir entnehmen, daß eine außerordentlich hartnäckige und keiner Therapie weichende hämorrhagische Scharlachnephritis schnell verschwand, nachdem die eitrig erkrankte rechte Tonsille entfernt worden war. Dieser Fall liefert somit einen weiteren Beitrag zu der Auffassung, daß die Chronizität der Nephritis durch außerhalb der Niere liegende Streptokokkenherde bedingt ist und fordert dazu auf, nach genauer Eruierung des primären Herdes die chirurgische Behandlung der nach Scharlach chronisch gewordenen Nephritis mehr als bisher in Betracht zu ziehen.

Literatur.

Aufrecht, Arch. f. klin. Med. **52**. — *Baginsky* und *Sommerfeld*, Arch. f. Kinderheilk. 1902. — *Bogdanowicz* u. *Szenajch*, Pedjatrji Polskiej. **8**. 1928. — *Bohn*, Gerhards Handbuch. 1877, S. 275. — *Detot* und *Boucart*, Rev. mens. de malad. de l'enfance. 1905, T. 23. — *Dick* und *Dochez*, Zit. bei *Deicher*, Jahrb. f. Kinderheilk. 1926, Nr. 112. — *Dopter*, C. r. soc. Biol. 1904, Nr. 14. — *Duval* und *Hibbard*, Journ. of exp. med. **44**. 1926. — *Escherich* und *Schick*, Der Scharlach. Nothnagels Handbuch. 1912. — *Fanconi*, Abh. a. d. Kinderheilk. u. Grenzgeb. 1926, H. 13. — *Feer*, Lehrbuch der Kinderkrankheit. — *Friedländer*, Fortschr. d. Med. **1**, 81. 1883. — *Jochmann*, Lehrbuch der Infektionskrankheiten. — *Jogiches*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **36**, 692. 1904. — *v. Jürgensen*, Der Scharlach. Nothnagels Handbuch. 1896. — *Klein*, Brit. med. journ. 1885. — *Moser* und *v. Pirquet*, Wien. klin. Wochenschr. 1902. — *Munk*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **227**. — *Müller, Fr.*, in *Mehring-Krehl*, Lehrbuch der inneren Medizin. — *Palante* und *Koudriavtzeva*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **96**. 1927. — *Pospischill* und *Weiß*, Über Scharlach. 1911. — *Soerensen*, Zeitschr. f. klin. Med. **18**. — *v. Szontagh*, Jahrb. f. Kinderheilk. **107**. 1924. — *Tunicliff*, Journ. of the Americ. med. assoc. **87**, Nr. 9. 1926. — *Volhard* und *Fahr*, Die Brightsche Nierenkrankheit. 1914. — *Weigert*, Volkmanns Sammlung. Nr. 162/63.

(Aus der I. Med. Univ.-Klinik Berlin. Charité: Dir. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *W. His.*)

Beitrag zur Genese der Ehrlich-Heinzschen Innenkörperchen.

Von

Dr. Ilka Deutsch, Marienbad.

(*Eingegangen am 29. Mai 1928.*)

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch gemacht, der Frage der Genese der sog. Ehrlich-Heinzschen[1] Innenkörperchen der Erythrocyten näherzukommen. Diese Innenkörperchen entstehen bei Vergiftungen mit verschiedenen Blutgiften und werden auf eine widerstandsfähigere Form des Hämoglobins (Methämoglobin) bezogen. Bei Hämolyse der übrigen Erythrocyten treten sie deutlich zutage. Die Fragestellung war: Entstehen sie aus vorgebildeten *Protoplasma*-Strukturen (Kapselkörper von *Schilling*[2, 3]) oder sind sie Produkte des *Kern*zerfalls?

Zunächst bot ein klinischer Fall von chronischer Acetanilid- (Antifebrin)-Vergiftung mit Methämoglobinämie Gelegenheit, zahlreiche Blutbilder im Hinblick auf diese Frage zu studieren. Der Fall ist in dieser Zeitschrift ausführlich mitgeteilt (durch Prof. *V. Schilling*), s. S. 709. Die Patientin zeigte mikroskopisch fast in jedem Erythrocyten ein solches Innenkörperchen, daneben ein überaus häufiges Auftreten polychromatischer, also jugendlicher Erythrocyten. Ich durchsuchte bei ihr viele Blutbilder speziell im Hinblick auf das Vorkommen von Innenkörperchen in polychromatischen Zellen, und es ergab sich bei Anwendung der verschiedenen Färbemethoden eindeutig das folgende Resultat:

Während fast ausnahmslos in jedem normalen Erythrocyten ein solches Innenkörperchen sich zeigte, gehörte das Auffinden eines Innenkörperchens in einer polychromatischen Zelle zu den überaus großen Seltenheiten. (Bei Durchsicht vieler Präparate konnte es dreimal festgestellt werden.)

Vor allem bewährten sich folgende Färbemethoden nach *V. Schilling* 1912[2]:

1. *Feuchte Kammermethode für kombinierte Vital-Ausstrichfärbung:* Der Objektträger wurde zuerst mit alkoholischer Nilblaulösung bestrichen, nach dem Trocknen darauf ein Tropfen Blut ausgestrichen

und das Präparat für 5—10 Min. in die feuchte Kammer gelegt, dann an der Luft trocknen gelassen und direkt betrachtet. Hier treten die Innenkörperchen überaus schön in Erscheinung, Polychromasie ist nicht sicher nachzuweisen.

2. Desgl. *mit Giemsa-Nachfärbung:* Präparat I wurde nach dem Trocknen in der üblichen Art mit May-Grünwald und Giemsa nachgefärbt. Hier kommen die Innenkörperchen selbst weniger schön zum Vorschein, aber man sieht deutlich, daß sie stets von einem hellen Hof umgeben sind.

3. *Hämolytische Ausstrichfärbung:* a) Präparat I wurde unfixiert mit Giemsa-Lösung übergossen, nach 3 Min. die Lösung abgegossen, frische aufgeschüttet und das Präparat 20 Min. hämolytisch gefärbt. Hier sieht man in den ausgelaugten Erythrocyten sehr deutlich die Innenkörperchen liegen. Zugleich zeigt dieses Präparat überaus deutlich die basischen Strukturen in den jungen Erythrocyten (Polychromasie).

b) Der Ausstrich wird mit wässeriger Nilblaulösung $^1/_2$—1 Min. behandelt, dann wird abgeschüttet, getrocknet und wie gewöhnlich nach Fixation in Methylalkohol mit Giemsa nachgefärbt.

c) Man bringt ein Deckgläschen mit wässeriger Nilblaulösung auf den frisch getrockneten Ausstrich und beobachtet unter dem Mikroskop das Erscheinen der Innenkörperchen unter Hämolyse der Erythrocyten. Dann wird das Deckgläschen mit Wasser vorsichtig abgespült und das Präparat wie bei b nachgefärbt. Bei beiden Methoden kann man sehr gut die Innenkörperchen, etwas weniger gut, aber immerhin deutlich, die Polychromasie zur Ansicht bringen.

Zunächst war also festgestellt, daß Jugendlichkeit der Zellen (Polychromasie) und Auftreten von Innenkörpern einander in hohem Maße, wenn auch nicht absolut, ausschließen, was an sich gegen die Abstammung aus dem Zellkern zu sprechen scheint. Andererseits spricht es dafür, daß das Auftreten von Innenkörperchen an ein bestimmtes Mindestalter der Zelle gebunden ist.

Um feststellen zu können, wie sich die kernhaltigen roten Blutkörperchen in bezug auf die Innenkörperbildung verhalten, wurde der Tierversuch herangezogen. Nach den Angaben von *Dora Friedstein*[4] ist zur Erzeugung der Innenkörperchen im Tierversuch eine Mischung von Pyrodin und Toluylendiamin besonders geeignet, und Katzen sind das dankbarste Versuchstier.

Als erstes Versuchstier diente eine erwachsene Katze. Im normalen Blutbild fanden sich im Nilblaupräparat (feuchte Kammer) und in 24 Stunden altem Ausstrich bei Behandlung mit hämolytischer Nilblaulösung vereinzelte Innenkörper, desgleichen bei der sog. Vitalfärbung.

Am 29. März wurden der Katze 2 ccm einer Lösung von je 1 g Pyrodin und Toluylendiamin in 100 ccm Wasser subcutan einverleibt.

Am 30. März schien die Katze äußerlich gesund. Im Blut fanden sich bei sämtlichen angewandten Färbungen sehr zahlreiche Innenkörperchen. Mit ganz wenig Ausnahmen wies jeder Erythrocyt eines, manchmal auch mehrere, auf. (Letzteres nach *Schilling*[3] wahrscheinlich ein Zeichen zu plötzlicher Vergiftung.) Polychromasie zeigte sich in mäßigem Grad; ein einziges Mal wurde in einer solchen Zelle ein Innenkörperchen gefunden. (Färbung IVb.)

Zum Studium der Verhältnisse bei den kernhaltigen Roten wurde nun eine Knochenmarkspunktion vorgenommen. Infolge der langen Narkose (das Sternum der Katze ist sehr schmal und weich und daher zur Punktion wenig geeignet) starb die Katze während der Operation. Es gelang aber, aus Sternum und Oberschenkelknochen Knochenmark zu gewinnen und nach den genannten Methoden zu färben. Auch hier zeigte bei jeder angewandten Färbung fast ausnahmslos jeder reife Erythrocyt ein oder in seltenen Fällen mehrere Innenkörperchen. *Erythroblasten waren häufig, in ihnen keine Innenkörperchen nachweisbar.* Erst nach langem Suchen gelang es, in 2 Erythroblasten Innenkörperchen nachzuweisen.

Das Blut der Katze war schokoladefarben. Ein wenige Minuten nach dem Tode entnommener dicker Tropfen zeigte neben reichlicher Polychromasie auch viele Kernkugeln. Das ganze Gesichtsfeld war derart von Innenkörperchen übersät, daß sich aus diesem Präparat keine näheren Schlüsse ziehen ließen.

Die nächsten Versuchstiere waren 2 jüngere halberwachsene Katzen. Zunächst wurden wieder Normalpräparate gemacht. Hier zeigten schon diese vereinzelte Innenkörperchen (bis 5—10 im Gesichtsfeld) und hier und da Polychromasie. Einmal gelang es auch hier, in einem polychromatischen Erythrocyten ein Innenkörperchen nachzuweisen.

Nun erhielten beide Katzen je $^1/_2$ ccm der Lösung subcutan. Am nächsten Tage zeigte Katze A Durchfall, schien sonst nicht krank; Katze B schien völlig gesund. Bei Katze A waren gegenüber dem Vortage die Innenkörperchen beträchtlich, die Polychromasie leicht vermehrt. Bei Katze B war beides leicht vermehrt; hier waren die Innenkörperchen von großer Regelmäßigkeit und nie multipel. Beide Katzen erhielten neuerlich je $^1/_2$ ccm subcutan. Am 4. April waren die Innenkörper weiter vermehrt; es zeigten sich bei der Katze A auch zahlreiche Jolly-Körper; das Bild bot sonst nichts Besonderes. Am 5. April wurde Katze B knochenmarkspunktiert. Hier waren die Innenkörper sehr zahlreich, ziemlich viele Erythroblasten. *Es gelang dreimal in einem Erythroblasten ein Innenkörperchen nachzuweisen.* Sonst waren die Erythroblasten im Gegensatz zu den reifen Zellen frei. Katze A kam nun durch einen Zufall ums Leben, Katze B wurde weiter behandelt. Am 8. April bekam sie wieder 1 ccm der Lösung subcutan. Am 9. neuerliche

Knochenmarkspunktion. *Hier fand sich bei jeder Färbemethode in jedem reifen Erythrocyten ein Innenkörperchen, trotzdem gelang es nur zweimal, im Erythroblasten Innenkörperchen nachzuweisen. Sehr viele polychromatische Zellen, stets ohne Innenkörperchen.*

Um auszuschließen, daß das Nichtvorhandensein der Innenkörperchen in den polychromatischen Zellen auf eine Überdeckung durch die Blaufärbung zurückzuführen ist, wurde dieses Präparat mit Eosin nachgefärbt. Die Innenkörperchen färbten sich leuchtend rot, das Resultat war trotzdem das gleiche.

Der Versuch, am selben Präparat eine Färbungsverschiedenheit von Erythroblastenkernen und Innenkörperchen nachzuweisen (durch gleichzeitige Färbung mit Methylenblau und Nilblau) gelang nicht. Der Erythroblastenkern färbte sich als einziger Zellkern nicht stark mit Methylenblau.

Das Resultat der Untersuchung ist also:

1. Vorkommen von Zellkern und Innenkörperchen in der roten Blutzelle schließen einander fast völlig, aber nicht absolut, aus.

2. Vorkommen von Polychromasie und Innenkörperchen in der roten Blutzelle schließen einander fast völlig, aber nicht absolut, aus.

3. Vereinzelte Innenkörper können bei Katzen auch im normalen Blutbild vorkommen. Trotzdem ist an ihrer Bedeutung als Ausdruck der Vergiftung nicht zu zweifeln, denn

4. die Erzeugung der Innenkörper durch Pyrodin und Toluylendiamin gelingt mit der Sicherheit eines Experimentes.

5. Die Ehrlich-Heinzschen Innenkörperchen sind nicht Produkte des Kernzerfalls, denn sie sind, wenn auch in seltenen Fällen, neben wohlerhaltenem Kern zu finden, sondern Photoplasmaerzeugnisse lebender reifer Blutkörperchen.

6. Die Fähigkeit der Innenkörperbildung (Giftempfindlichkeit?) der jungen Zelle ist ganz minimal. Auftreten von Kernhaltigen und Polychromasie bei solchen Vergiftungen wäre also nicht nur als Zeichen der Regeneration, sondern ganz ausgesprochen als Heilungsvorgang zu werten.

Literatur.

[1] *Heinz*, Morpholog. Veränderungen der roten Blutkörperchen durch Gifte. Virchows Arch. **122**, 112 (1890). — [2] *V. Schilling*, Arbeiten über den Erythrocyten II—VII mit Technischem Anhang. Fol. haemat. Arch. **14** (1912). — [3] *V. Schilling*, Die Zellstruktur des Erythrocyten als Grundlage klinischer Verwertung anämischer Blutbefunde. Virchows Arch. **234** (1925). — [4] *D. Friedstein*, Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der perniziösen Anämien und zur Pathologie der roten Blutkörperchen. Fol. haemat. XI (1911). Außerdem wären zu zitieren: [5] *Arnold*, Zur Morphologie der roten Blutkörperchen. Virchows Arch. **145** (1896). — [6] *Brücke*, Über den Bau der roten Blut-

körperchen. — [7] *Cesaris-Demel*, Studien über die roten Blutkörperchen mit den Methoden der Färbung in frischem Zustande. Fol. haemat. (Lpz.) (Suppl.) **4**, 1 (1907). — [8] *Decastello* und *Kojukoff*, Untersuchungen über die Struktur der Blutzellen. Monogr. 1912. — [9] *Feldbausch*, Der Einfluß der verschiedenen Stoffe auf die roten Blutkörperchen. Virchows Arch. **155** (1899). — [10] *Hartwich*, Beiträge zur Genese der Heinzschen Vergiftungskörper. Fol. haemat. Arch. **13** (1912). — [11] *Pappenheim*, Einige Bemerkungen über die Methoden und Ergebnisse der sog. Vitalfärbung an den Erythrocyten. Fol. haemat. (Lpz.) (Suppl.) **4**, 46 (1907). — [12] *Pappenheim*, Über die Vitalfärbung und die Natur der vitalfärbbaren Substanz der Blutkörperchen. — [13] *Schwalbe* und *Solley*, Die morphologischen Veränderungen der Blutkörperchen, speziell der Erythrocyten bei Toluylendiaminvergiftungen. Virchows Arch. **168** (1902). — [14] *Suzuki*, Weitere Beiträge zur Kenntnis der Erythrocytenveränderungen bei Pyrodinvergiftungen. Fol. haemat. (Lpz.) **13**, H. 3 (1912).

(Aus der II. Medizinischen Klinik der Charité. — Direktor: Prof. *v. Bergmann.*)

Typhus nach Typhusschutzimpfung („Provokationstyphus“).

Zugleich ein Beitrag zur Frage der Typhusschutzimpfung.

Von

Fritz Stroebe,

Assistent der Klinik.

(*Eingegangen am 25. Juni 1928.*)

Die ersten ausführlichen Darlegungen über den Verlauf einer typhösen Erkrankung in engem zeitlichen Zusammenhang mit Typhusschutzimpfung stammen aus den Erfahrungen des Weltkrieges. *Hühnermann*[1] berichtet in seinem viel umstrittenen Warschauer Referat (vgl. *Friedberger*[2]) im Jahre 1916, daß von 1000 Mann des Seuchenlazarettpersonals während der Impfung 59 erkrankt sind mit einer Letalität von 10,2%. Er zitiert ferner *Hoffmann*, der 8—14 Tage nach der Impfung schwere, mit Schüttelfrost beginnende Typhuserkrankungen auftreten sah, deren Mortalität sogar 44% erreichte. Doch meint *Hühnermann*, daß sonst die Krankheit im Anschluß an die Impfung allermeist leicht verläuft. *Goldscheider*[3] und *Hirsch*[4] geben gleichfalls zu, daß es in diesem Zusammenhang vereinzelt zu recht schweren Fällen kommen kann. Einen Todesfall beschreibt *Hocke*[5]. 3 Tage vor der Impfung waren bereits Müdigkeit und Kopfschmerzen vorhanden, in der Nacht darauf kam Schüttelfrost, Trübung des Bewußtseins und eine starke Aussaat von Roseolen hinzu, am nächsten Tage erfolgte der Exitus. Die Sektion ergab einen Typhus ungefähr in der 3. Woche. Ferner hat *Basten*[6] aus der Epidemie in Euskirchen im Jahre 1918 eine Reihe von Erkrankungen zusammengestellt, die durch Impfung ausgelöst waren (Impfung in der Inkubationszeit), und einen günstigen Einfluß auf die Schwere der Erkrankung beobachtet (unter 22 Fällen 12 leichte Erkrankungen). Endlich hat jüngst *Spät*[7] bei einer Typhusepidemie im Jahre 1926 unter $2^1/_2$ bzw. 14 Monaten vorher geimpften Soldaten (Anzahl 50) die sehr hohe Letalität von 20% beobachtet.

Übersieht man diese Berichte, so besteht Einigkeit darüber, daß durch die Vaccination eine bisher nicht manifeste Erkrankung ausgelöst

werden kann, sei es, daß man eine Verkürzung der Inkubationszeit (*Goldscheider* l. c.[3]) annimmt, oder den Ausbruch der Krankheit auf die Störung des Gleichgewichtes schiebt, in dem bisher der Organismus mit dem schon länger bestehenden latenten Infekt stand (*Jürgens*[8]). Über die Schwere der dann ablaufenden Krankheit besteht jedoch keine Einigkeit. Sie scheint jedoch für die Frage, ob und wann bei einer frisch einsetzenden Typhusepidemie mit der Schutzimpfung begonnen werden soll, von besonderer Bedeutung.

Während der Hannoverschen Typhusepidemie im Herbst 1926 hatte ich dort als Sekundärarzt und stellvertretender Leiter der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhaus I Gelegenheit, eine Reihe von Erkrankungen zu beobachten, deren Zusammenstellung für die Beantwortung der oben aufgeworfenen Frage nicht unwesentlich erscheint. Die Schutzimpfung setzte in Hannover, wie es in dem Gutachten der Sachverständigen[9] heißt, „in gewissem Umfange erst verhältnismäßig spät ein, also schon im absteigenden Ast der Epidemie“. Es wurden im ganzen 117000 Personen geimpft (*Mohrmann*[10]). Wie viele davon nachträglich am Typhus erkrankt sind, ließ sich nicht mit Sicherheit feststellen. Die Gesamtzahl aller Erkrankungen betrug um 2200 (0,5% der gesamten Einwohnerzahl). Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf eine Übersicht von rund 800 Kranken, von denen 38, die ich zum größten Teil selbst beobachtet habe, in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Vaccination erkrankt waren.

Die Erkrankungen verteilen sich nach Zahl der Impfungen und nach Typhus- bzw. Paratyphusbacilleninfekt wie folgt:

Tabelle 1.

Zahl der Impfungen	Typhus	Paratyphus B	Summe
1malige Impfung	13	3	16
2 „ „	17	1	18
3 „ „	3	1	4
Summe	33	5	38

Geordnet nach der Schwere der Erkrankungen, wofür als Maßstab der gesamte Verlauf (Allgemeinzustand, Fieberdauer, Komplikationen, Zahl und Dauer der Nachschübe bzw. Rezidive) geltend war, ergibt sich für die 33 Typhuserkrankten folgendes Bild in Tab. 2.

Es fällt sofort die verhältnismäßig große Zahl der schweren und mittelschweren Erkrankungen ($^2/_3$ aller Erkrankungen) auf. Nach *Goldscheider* (l. c. [3]) ist die Schwere des Provokationstyphus von dem jeweiligen Charakter der herrschenden Infektion abhängig. Eine stati-

stische Übersicht von der gesamten Epidemie hinsichtlich der Schwere der Erkrankung besteht nicht, die Letalität beträgt 11,5% (*Mohrmann* l. c. [10]), wonach die Epidemie wohl zu den schwereren zu rechnen ist. Jedenfalls überwiegen in der oben genannten Zusammenstellung, auf deren relativen Wert bezüglich der Gesamtepidemie bereits hingewiesen wurde, die leichteren Grade der Impftyphen keineswegs. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu *Goldscheider* (l. c. [3]), der vorwiegend leichte Fälle gesehen hat, sie nähert sich der Ansicht von *C. Hirsch* (l. c. [4]), der dem Gruppencharakter dieser Erkrankungen widerspricht.

Tabelle 2.

Grad der Erkrankung	Zahl der Impfungen			Summe
	1	2	3	
schwer	3	5	2	10*
mittelschwer . .	5	7	—	12
leicht	5	5	1	11
Summe	13	17	3	33

Von größter Bedeutung für den weiteren Verlauf, ja überhaupt für die Frage, ob es sich um Provokationstypen handelt, ist der zeitliche Zusammenhang zwischen der Zahl der Impfungen und dem Tage der manifesten Erkrankung. Die Schwierigkeit, den letzteren Zeitpunkt festzulegen, wird allgemein anerkannt, doch spielte gerade bei der Hannoverschen Epidemie in dem heftigen Streit um ihre Ursache (Wasserepidemie ?) die Inkubationszeit eine besondere Rolle, und es wurde ihr eine erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt [s. d. Tabelle von *Jürgens* (l. c. [8]) für die gesamte Epidemie und mir (l. c. [9]) für einen Teil derselben]. So ist der Beginn der Erkrankung nach den ersten Zeichen (Frösteln, Kopfschmerzen, Mattigkeit) unter der Berücksichtigung der Möglichkeit bestimmt, daß vielleicht zuerst nur eine einfache Impfreaktion vorgelegen hat.

Die ersten 3 Fälle in der Tab. 3 müssen für die vorliegende Betrachtungsweise ausscheiden, es wurde hier unbewußt eine Vaccinetherapie im Prodromalstadium getrieben, die jedenfalls keinen günstigen Einfluß auf den weiteren Verlauf gehabt hat. Da die Impfungen nach der allgemeingültigen Vorschrift im Abstand von 8 Tagen ausgeführt sind, fallen sie bei den übrigen Kranken der Tab. 3 und in der Tab. 4 nach der 2maligen sowie bei dem 1. Fall nach der 3maligen Impfung in die Inkubationszeit, wenn diese um 14 Tage angenommen wird. Besonders häufig erleben wir den Beginn der Erkrankung am Tage nach der ersten

* Unter der Summe der 10 schweren Fälle ist je 1 Todesfall nach 1-, 2- bzw. 3maliger Impfung eingerechnet.

oder noch häufiger nach der zweiten Schutzimpfung. Gerade die schweren Erkrankungen beginnen ausschließlich zu diesem Termin, der Anfang des Typhus verläuft dabei gelegentlich ungewöhnlich stürmisch, ein heftiger Schüttelfrost ist das erste Signal der unerwarteten Krankheit, ja es vergeht oft nicht einmal ein ganzer Tag bis zum Ausbruch der Erscheinungen, manche Geimpfte fühlen sich schon wenige Stunden nach der Injektion krank und bleiben es bis zum Abschluß des Typhus. Auch bei den Todesfällen (s. Anm. zu Tab. 2) nach einmaliger bzw. zweimaliger Vaccination beginnt die Erkrankung sofort und endet am Schluß der 3. Woche bzw. in der 4. Woche unglücklich.

Tabelle 3.

Grad der Erkrankung	Tage der Erkrankung											Summe
	vor der Impfung			nach einmaliger Impfung								
	8	6	4	1	3	4	5	7	9	12	13	
schwer	1	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	3
mittelschwer	—	1	1	—	1	—	—	1	—	—	1	5
leicht	—	—	—	1	—	1	1	—	1	1	—	5
Summe	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	13

Tabelle 4.

	Tage der Erkrankung										Summe
	nach der 2. Impfung						Summe	nach der 3. Impfung			
	1	2	3	4	5	8		2	21	28	
schwer	5	—	—	—	—	—	5	1	—	1	2
mittelschwer	4	1	1	—	—	1	7	—	—	—	—
leicht	2	—	—	1	—	2	5	—	1	—	1
Summe	11	1	1	1	—	3	17	1	1	1	3

Seltener schloß sich an die Typhusschutzimpfung eine typhöse Erkrankung an, die erst durch bakteriologische Untersuchung (Blut, Stuhl oder Duodenalsaft) als Paratyphus differenziert wurde. Denn im Rahmen einer Epidemie, wo die Vielseitigkeit des typhösen Krankheitsbildes nach Schwere und Verlauf besonders ins Auge springt, ist es bei Beginn einer Erkrankung nicht mit Sicherheit möglich, nach klinischen Gesichtspunkten den Typhus- oder Paratyphus-Bacilleninfekt zu unterscheiden (*F. Stroebe*, klinischer Bericht l. c.[9]).

Von diesen Paratyphusfällen der Tab. 5 sind 4 im ganzen leicht verlaufen, ein mittelschwerer Fall nimmt auch hier seinen Anfang einen Tag nach 1maliger Impfung.

Tabelle 5.

Zahl der Impfung	Tage der Erkrankung nach der Impfung				Summe
	1	2	6	57	
1 mal	2	1	—	—	3
2 „	—	—	1	—	1
3 „	—	—	—	1	1
	2	1	1	1	5

Von den übrigen klinischen Symptomen sei in Kürze erwähnt, daß sich bei den 38 typhösen Erkrankungen Milztumor (28 mal) und Roseolen (25 mal) häufig fanden, bei 29 Zählungen der Leukocyten wurde 24 mal Leukopenie, 4 mal normale Werte, 1 mal Leukocytose festgestellt. 5 Patienten hatten Nachschübe bzw. Rezidive. Der Nachweis der Bacillen im Blut ist im Vergleich zu den nicht Geimpften weniger häufig gelungen, worauf schon nach Kriegserfahrungen *Goldscheider* (l. c. [3]), *v. Hecker* und *Hirsch*[11], *Hohlweg*[12], *Scriba*[13] und *Leschke*[14] hingewiesen haben (Tab. 6). Die Untersuchungsergebnisse aus der Vergleichstab. 7 sind nach gleicher Methode (Galleanreicherung) in demselben Laboratorium* gewonnen.

Tabelle 6. *Bacillennachweis im Blut bei Geimpften.*

Zeit	positiv	negativ	Summe
1. Woche	1	6	7
2. „	8	4	12
3. „	—	4	4
Summe	9	14	23

Tabelle 7. *Bacillennachweis im Blut der Ungeimpften.*

Zeit	positiv	negativ	Summe	positive in %
1. Woche . . .	55	21	76	72
2. „	92	62	154	59
3. „	24	24	48	50
4. „	—	6	6	—
	171	113	284	60,3

Bei 25 Untersuchungen des nach Duodenalsondierung und Hypophysininjektion gewonnenen Gallenblaseninhaltes auf Bacillen wurden im Stadium der beginnenden Rekonvaleszenz 6 mal Typhusbacillen und

* Pathologisches und Bakteriologisches Institut des Städtischen Krankenhauses I, Hannover. Leiter: Prof. Dr. *H. Stroebe.*

3 mal Paratyphusbacillen gezüchtet. Von diesen sind 7 Patientinnen Dauerausscheider im Stuhl geblieben, eine verhältnismäßig hohe Zahl, zumal aus der gesamten Epidemie 92 Bacillenträger bzw. Dauerausscheider (*Mohrmann* l. c. [10]) festgestellt sind.

Billigerweise läßt sich für den allergrößten Teil der angeführten Erkrankungen eine Provokation durch die Impfung nicht leugnen. Gewiß ist der Einwand, daß der Typhus auch ohne die Impfspritze zum Ausbruch gekommen wäre, nicht mit Bestimmtheit zu widerlegen. Doch ist zu berücksichtigen, daß die Aufnahme von Typhusbacillen allein nicht die Reaktion der Krankheit hervorrufen muß (*Oeller*[15]). So hätten unter der Voraussetzung einer Wasserepidemie in Hannover — von 3 die Stadt versorgenden Wasserwerken war eines verunreinigt — mindestens 94069 Personen (22% der gesamten Einwohnerzahl) wahrscheinlich Gelegenheit zur Infektion gehabt, davon erkrankten zu Beginn der Epidemie nur 9 auf 1000 Einwohner berechnet (l. c. [9]). Ein bisher latenter Infekt kann durch besondere, nicht immer übersehbare Veränderungen in der Körperverfassung bzw. Reaktionslage des Keimträgers manifest werden, die Gesamtkonstellation des Organismus wird verändert (*v. Bergmann*[31]), der Typhusinfizierte wird jetzt erst typhuskrank. Auch *Goldscheider* und *Kroner*[16] beobachteten, daß die Impftyphen fast ausschließlich bei Soldaten auftraten, die aus bereits verseuchten Truppenteilen stammten.

Als Ursache der Provokation wurde zuerst von *Wright* (zit. n. *Pfeiffer* und *Friedberger*[17]) eine erhöhte Empfänglichkeit für Typhus wegen des Absinkens der spezifischen Antikörper im Blutserum angenommen und jedoch nur teilweise bestätigt (*Kutscher* und *Hetsch*[18]). Im Tierversuch fanden *P. Th. Müller*[19] und *Weber*[20] (Tab. bei *Neufeld*[21]) keine Verminderung der Bakteriolysine, und *Pfeiffer* und *Friedberger* (l. c. [17]) konnten schon nach 12 Stunden einen erhöhten Schutz bei den Versuchstieren feststellen. Auch von klinischer Seite ist das Vorhandensein einer negativen Phase abgelehnt (*Goldscheider* l. c.[3], *Spät* l. c. [7]), und *Neisser*[22] leugnet sie unter Nutzanwendung der Ehrlichschen Seitenkettentheorie aus rein theoretischen Überlegungen. Doch ist vielfach der Beginn der Erkrankung gerade unmittelbar nach der Schutzimpfung aufgefallen (*Basten* l. c. [8], *Oeller* l. c. [15], *v. Hecker* und *Hirsch* l. c. [11], *Meyer*[23]), und in Übereinstimmung mit *Goldscheider* und *Kroner* (l. c. [16]) muß hervorgehoben werden, daß sofort nach der 2. Impfung besonders häufig die Erkrankung manifest wird (s. Tab. 4). Schon früher haben *Kutscher* und *Hetsch* (l. c.[18]) beim Menschen zuweilen gerade nach der 2. Impfung einen besonders niedrigen Titer des Serums an Bakteriolysinen, gemessen am Pfeifferschen Versuch — der einzig dazu brauchbaren Methode (*Bessau*[24]), — gefunden. *Pfeiffer* und *Friedberger* (l. c. [17]) meinen zwar, die Unterschiede wären nicht groß genug und lägen innerhalb der Versuchsfehlergrenzen.

Andererseits ist jedoch der Gehalt des Serums an spezifischen Antikörpern keineswegs gleichbedeutend mit dem Grade der Immunität, denn eine etwaige Verarmung des Blutes an spezifischen Antikörpern ist nicht identisch mit der Herabsetzung des Durchseuchungswiderstandes. Und noch aus einem anderen Grunde erscheint die Annahme einer negativen Phase bezüglich spezifischer Antikörper nicht notwendig. In einem geringen Teil der Erkrankungen sehen wir nach Typhusschutzimpfung eine typhöse durch Paratyphusbacillen hervorgerufene Krankheit auftreten, und umgekehrt konnten *Pfeiffer* und *Friedberger* (l. c. [17]) Versuchstiere durch Vorbehandlung mit Choleravibrionen gegen Typhus unempfindlich machen. Es kommt also gar nicht allein auf die spezifischen Antikörper an, sondern ebensosehr auf die allgemeine, unspezifische Reaktion des Organismus auf ein Antigen. Vergleicht man in dieser Richtung die Impfung mit der Proteinkörpertherapie, bei der wir gelegentlich als unerwünschte Nebenwirkung eine latente Lungentuberkulose aufflackern sehen, so wird man sich eher der Ansicht anschließen, daß der gesetzte Reiz das Übergewicht des Organismus oder das bisherige immunbiologische Gleichgewicht zwischen Keim und Keimträger stört und so eine zu starke Belastungsprobe (*Goldscheider* und *Kroner* l. c.[16]) für den Organismus im Sinne einer Resistenzminderung darstellt. Daher wird eine Reizkörpertherapie bei akuten Infektionskrankheiten mit Recht vermieden. Die Immunität des Körpers wird mit den Zellen des reticulo-endothelialen Systems in Zusammenhang gebracht. Nach Farbstoffblockade dieser Zellen und Milzexstirpation sind vorbehandelte Tiere für ein spezifisches Antigen empfänglicher (*Neufeld* und *Meyer*[25]). Die Tätigkeit des erweiterten reticuloendothelialen Systems wird aber auch unmittelbar nach einem unspezifischen Reiz zunächst gehemmt, was *F. Kauffmann*[26] am Menschen aus der veränderten cellulären Reaktionsweise im akut entzündlichen Reizexsudat der Kantharidenblase z. B. nach Schwefelinjektion wahrscheinlich machen konnte. Die Anwendung dieser experimentellen Ergebnisse auf den Provokationstyphus stützt die Ansicht, daß unmittelbar nach der Impfung der Organismus zunächst in eine ungünstige Immunitätslage kommen und so der Durchseuchungswiderstand gebrochen werden kann.

Welche praktischen Folgerungen sollen aus der Möglichkeit, durch Typhusschutzimpfung eine schwere Erkrankung hervorzurufen, bei einer neu entstehenden Epidemie gezogen werden? Schon früher forderte *Hirsch* (zit. nach *Schottmüller*[27]), daß während der Zeit der Impfung die betreffenden Personen einer Ansteckung nicht ausgesetzt werden sollen. *Goldscheider* (l. c.[16]) hält auch bei vorhandener Infektionsgefahr für den Fall des Krieges die Impfung für unbedenklich, *Abel*[28] wünscht für die Jetztzeit eine ausgedehntere Anwendung der Schutzimpfung, ,,zumal

wenn die Ausbreitung des Infektionsstoffes nicht überblickt oder die Seuche sonst nicht sicher und schnell beherrscht werden kann". Unter Beachtung des letzteren Punktes war es für Hannover nicht dringend notwendig, bereits etwa 3 Wochen nach Beginn der Epidemie mit der Schutzimpfung anzufangen, da eines der wesentlichen Entstehungsmomente, nämlich die Verunreinigung der Wasserleitung, bereits beseitigt war und sich die Tendenz zum Abflauen der Massenerkrankung bemerkbar machte. Die genaue Berücksichtigung des Zeitpunktes einer etwa stattgefundenen Infektion hat selbst *Kolle*[29] kürzlich bei Empfehlung der Typhusschutzimpfung hervorgehoben, und auch *Hahn*[30] hält bei Ausbruch einer Epidemie die Zwangsimpfung nicht immer für ein geeignetes Bekämpfungsmittel. Zunächst wird man also dem Vorschlag von *Basten* (l. c.[6]), eine Reinigung der Bevölkerung von Infizierten — er betont ausdrücklich die Auslösung der nach unserer Ansicht gewiß nicht gefahrlosen Erkrankungen in der Inkubationszeit — durch die Schutzimpfung herbeizuführen, keineswegs folgen, zumal nach den obigen Beobachtungen auch die Zahl der Bacillenträger nach dem Provokationstyphus nicht gering ist. Sondern bei unseren heutigen geordneten sanitären Verhältnissen wird eine abwartende Haltung, die sich ruhig auf 2—3 Monate erstrecken darf, das Richtige sein, besonders nach Verstopfung der Quellen bei sog. Wasser- oder Milchepidemien. Denn das spontane Zurückgehen ist gerade bei dieser Seuche mit ihrer in den meisten Punkten noch unklaren Epidemiologie zu erwarten, wie es etwa von amerikanischen Forschern (u. a. *Webster*[32]) bei experimentellen Tierseuchen (z. B. Mäusetyphus) beobachtet worden ist.

Im Rahmen einer Massenerkrankung sollte man also mit Rücksicht auf das Einzelindividuum von einer Typhusschutzimpfung Abstand nehmen, wenn das Vorliegen eines latenten Infektes, zu dem auch die Inkubationszeit zu rechnen ist, nicht ausgeschlossen werden kann. Denn die Typhusschutzimpfung kann eine typhöse Erkrankung auslösen und einen ungünstigen Verlauf derselben zur Folge haben.

Literatur.

[1] *Hühnermann*, Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1916**. — [2] *Friedberger*, Zur Entwicklung der Hygiene im Weltkrieg. Jena 1919 und Münch. med. Wschr. **1927**, Nr 5. — [3] *Goldscheider*, Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg. **3** (1921). — [4] *Hirsch*, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Kraus u. Brugsch **2** III. — [5] *Hocke*, Med. Klin. **1916**, Nr 15. — [6] *Basten*, Med. Klin. **1915**, Nr 21 und Dtsch. med. Wschr. **1920**, Nr 12. — [7] *Spät*, Med. Klin. **1926**, Nr 9 u. **1928**, Nr 13. — [8] *Jürgens*, Med. Klin. **1927**, Nr 27 u. 28. — [9] Die Typhusepidemie in Hannover 1926. Endgültige Berichte und Sondergutachten. Erscheint demnächst in den Veröff. Med. Verw. — [10] *Mohrmann*, Veröff. Med. Verw. **24**, H. 5. — [11] *v. Hecker* und *Hirsch*, Med. Klin. **1915**, Nr 38. — [12] *Hollweg*, Münch.

med. Wschr. **1915**, Nr 16. — [13] *Scriba,* Münch. med. Wschr. **1915**, Nr 22. — [14] *Leschke,* Berl. klin. Wschr. **1915**, Nr 24. — [15] *Oeller,* Z. klin. Med. **94**, 49 (1922). — [26] *Goldscheider* und *Kroner,* Berl. klin. Wschr. **1915**, Nr 36/38. — [17] *Pfeiffer* und *Friedberger,* Zbl. Bakteriol. (Orig.) **47**, 503 (1908). — [18] *Kutscher* und *Hetsch,* zit. nach *Kutscher,* Handbuch der pathologischen Mikroorganismen v. Kolle-Wassermann Erg.-Bd. **1**, 223. — [19] *Müller, P. Th.,* Zbl. Bakteriol. (Orig.) **34**, 458, 550 u. 700 (1903). — [20] *Weber,* Z. Hyg. **82**, 351. — [21] *Neufeld,* Z. Hyg. **101**, 466. — [22] *Neisser,* Z. Hyg. **98**, 291. — [23] *Meyer,* Veröff. Med.verw. **19** (1925). — [24] *Bessau,* Dtsch. med. Wschr. **1916**, Nr 17. — [25] *Neufeld* und *Meyer,* Z. Hyg. **103**, 95 (1924). — [26] *Kauffmann,* Krankheitsforschung **2** u. **3** (1926). — [27] *Schottmüller,* Handbuch der inneren Medizin. 2. Auflage **1** II (1925). — [28] *Abel,* Z. Hyg. **103**, 223. — [29] *Kolle,* Zbl. Bakteriol. (Orig.) **194**, Beiheft, 90. — [30] *Hahn,* Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 10, 381. — [31] *v. Bergmann,* Dtsch. med. Wschr. **1928**, Nr 31. — [32] *Webster,* Amer. J. Hyg. **4**, 134 (1924); ref. Zbl. Bakteriol. (Ref.) **77**, 10 (1924).

(Aus der I. Medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Barmbeck, Hamburg. — Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. *Knack*.)

Beobachtungen zur Vitalfärbung der Urin-Leukocyten nach Seyderhelm.

Von

Otto Süchting, med. prakt.

Mit 5 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 14. Mai 1928.*)

Bei der größten Zahl von akuten Cystitiden und Cystopyelitiden bleibt noch für mehr oder minder lange Zeit nach schnellem Abklingen der akuten Erscheinungen der Urin-Sedimentbefund bestehen. Die Beurteilung der Entzündungsbereitschaft ist in diesem Stadium, in dem wir noch Rezidive befürchten müssen, schwierig. Für die Beurteilung dieser Zustände schien uns das *Seyderhelm*sche Verfahren der Degenerationsfärbung von Leukocyten des Urins eine wertvolle Bereicherung unserer bisherigen Untersuchungsmethoden (Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit usw.) darzustellen. Wir haben daher an einem größeren Material versucht, uns über die Brauchbarkeit der Methode zu klinischen Zwecken ein Urteil zu bilden.

Seyderhelm[1] geht bei seiner Methode von der Beobachtung aus, daß molekular gelöste Farbstoffe in alle Zellen, kolloidal gelöste aber nur in geschädigte oder tote einzudringen vermögen, und stellt fest, daß es gelingt, auf diese Weise ein Urteil zu gewinnen, ob Leukocyten, die von den Schleimhäuten der Harnwege stammen, aus frischen oder älteren Entzündungsherden sezerniert sind. Er wählte für seine Färbungen ein Gemisch von Kongorot und Trypanblau, beides saure hochkolloidale Farbstoffe. Bei Zusatz des Gemisches zu Sedimenten frisch gelassener Urine von Kranken mit Cystitis oder Pyelitis fand er folgendes: In vielen Fällen färbten sich alle oder die große Mehrzahl der Eiterzellen momentan, in anderen nach einigen Sekunden, oft aber überhaupt nicht oder erst nach sehr langer Zeit, nach Stunden und Tagen.

Seyderhelm macht aus diesem verschiedenen Verhalten der Leukocyten gegenüber den Farbstoffen Rückschlüsse auf ihre Vitalität auf Grund der Beobachtung, daß der Farbstoff nur von geschädigten oder toten Zellen aufgenommen wird, während frische Eiterzellen ihn nicht ins Innere eintreten lassen. Diese Annahme findet er bestätigt bei vielen Hunderten von Fällen, bei denen Eiterzellen, die aus akut entzündlichen Herden stammen, sich nicht färben, mithin im vollen Besitz ihrer Vitalität sind, während andererseits solche aus abheilenden Prozessen nach wenigen Sekunden, und endlich solche aus chronischen Prozessen momentan den Farbstoff aufnehmen. Wiederaufflackern einer chronischen Pyelitis mit

[1] Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 5.

Verschlechterung des subjektiven Befindens und Ansteigen des Fiebers fand er von einem Ansteigen der Zahl der sich nicht färbenden Leukocyten und einem Abfall der färbbaren begleitet, während zunehmende Besserung mit einer Zunahme der letzteren Hand in Hand ging. *Seyderhelm* erklärt diese Beobachtung mit der Annahme, daß die aus akut entzündeten Schleimhäuten stammenden Leukocyten „frisch" seien, dagegen die aus chronisch veränderten „alt und geschädigt". Die Ausdrücke „frisch" und „alt" sind wohl so zu verstehen, daß die ersteren rasch sezerniert werden, die letzteren dagegen erst nach längerem Haften an der Schleimhaut frei in den Harn übergehen und so bei der Untersuchung bereits länger dem schädigenden Einfluß des Urins ausgesetzt gewesen sind. Nach seinen Untersuchungen glaubt *Seyderhelm* aus der „Degenerationsfärbung" der Eiterzellen des Urins bei Entzündungen der Harnwege *diagnostische und prognostische Schlüsse ziehen zu können.*

Es kam uns zunächst darauf an, die klinische Brauchbarkeit der Methode nachzuprüfen.

Es haben bereits mehrere Untersucher zu der Frage Stellung genommen und eine ganze Anzahl von Faktoren, die auf die Methode von Einfluß sind, beschrieben. *Philippsborn*[1] weist auf Mängel in Theorie und Methodik hin. Er untersucht experimentell die in Frage kommenden chemischen und physikalischen Faktoren auf den färberischen Einfluß und findet, daß in erster Linie die Dauer des Aufenthalts der Leukocyten im Urin eine große Bedeutung für den Ausfall der Färbung hat. Auf Grund klinischer Untersuchungen und theoretischer Überlegungen bestätigt er die *Seyderhelm*schen Angaben bei akuten Fällen, hält dagegen bei chronischen die Methode nicht für brauchbar. *Claus*[2] bestätigt im ganzen die *Seyderhelmschen* Angaben. Er bezweifelt ebenso wie auch *Philippsborn*, daß das färberische Verhalten von der Intaktheit der Zellmembran und der Teilchengröße des Farbstoffs in erster Linie abhängig sei, sondern vermutet die Ursache in unbekannten chemischen und elektrochemischen Zuständen der Zelle. Er findet ferner, daß die Leukocyten sich in stark sauren Urinen mehr blau, in weniger sauren und alkalischen mehr rot färben. *Mayr*[3] untersucht die Färbbarkeit der Leukocyten im gonorrhoischen Sekret mit dem Ergebnis, daß die Prozentzahl der farbresistenten Zellen der Intensität der Sekretion parallel geht. *von Lösecke*[4] endlich beschreibt als neuen Faktor bei Versuchen an Wundsekreten, daß die Färbbarkeit der Leukocyten weitgehend abhängig von den anwesenden Bakterientoxinen sei.

Bei Beginn unserer Untersuchungen wurde die von *Seyderhelm* angegebene *Methodik* angewandt. Ein Tropfen Sediment wurde auf dem Objektträger mit einem Tropfen Farblösung gemischt und mit einem Deckgläschen bedeckt. Das Präparat kam möglichst bald nach Farbzusatz zur Untersuchung. Dabei wurden jedesmal etwa 100—200 Zellen durchgezählt und die Zahl der gefärbten in Prozent ausgedrückt.

Die Untersuchung einer ganzen Reihe klinischer Fälle mit dieser Methode ergab nun im Gegensatz zu *Seyderhelm* ganz regellose Resultate, die mit dem klinischen Verlauf keinerlei Zusammenhang zeigten. Es lag nahe, die Ursache für dies regellose Verhalten in den bedeutungsvollen Fehlerquellen der Methode zu suchen, auf die schon *Philippsborn*

[1] Dtsch. Arch. klin. Med. **155**, 281. [2] Klin. Wschr. **1927**, Nr 10.
[3] Dermat. Wschr. **1926**, Nr 7, 223. [4] Bruns' Beitr. **135**, H. 4, 587 (1926).

aufmerksam macht. Wir haben deshalb versucht, die möglichen Fehlerquellen der Reihe nach auszuschalten oder zu verringern und glauben, auf diese Weise in methodischer Beziehung zu quantitativ gut vergleichbaren Resultaten gekommen zu sein.

1. Zwischen sicher farbfreien Zellen und sicher gefärbten gibt es fließende *Übergänge*. Besonders bei Leukocyten, deren Protoplasma trüb war, war es oft schwer, zu entscheiden, ob sie einen zarten Anflug von Färbung hatten oder nicht. Ebenso wie *Philippsborn* mußten wir hier auf eine korrekte Scheidung oder auch nur Definition verzichten. Die Einrubrizierung dieser Zellen blieb dem subjektiven Empfinden des Beobachters überlassen. Immerhin ist ihr Anteil an der Gesamtmenge niemals so groß, daß sie die Verhältniszahlen erheblich zu entstellen vermöchten. Versuche, durch verschieden starke Farbkonzentration eine möglichst klare Entscheidung herbeizuführen, zeigten, daß in gewissen Grenzen das Mengenverhältnis von Sediment und Farbe ohne besonderen Einfluß ist. Wir haben uns für das Verhältnis 1:1 entschieden und stellten die Mischung her, indem wir mit der Leukocytenpipette je 0,5 cmm Sediment und Farblösung aufzogen.

2. *Philippsborn* stellt fest, daß es ihm nicht gelungen ist, die Zahl der sich färbenden Leukocyten *prozentual* auszudrücken. Um eine möglichst genaue Auszählung zu erreichen, brachten wir einen Tropfen der Urin-Farbstoffmischung in die *Thoma-Zeiss*sche Kammer. Es wurden dann 100 oder, wenn es sich um schnell zu gewinnende Resultate handelte, auch nur 33 oder 50 Zellen durchgezählt und der Anteil der gefärbten in Prozenten ausgedrückt. Im allgemeinen waren die gefärbten und ungefärbten Zellen so gleichmäßig im Gesichtsfeld verteilt, daß die Auszählung von nur 33 Zellen auch hinreichend genaue Werte lieferte. In Kontrollversuchen konnten wir feststellen, daß das Aufpressen des Deckglases auf die Zählkammer keine Fehler bedingt. Es wurde zu diesem Zweck das Deckglas auf Glascapillaren gelegt, so daß es etwa 1 mm über dem Objektträger schwebte und so dem ausweichenden Tropfen freieste Abflußmöglichkeit gegeben war. Wesentlich veränderte Resultate kamen in diesen Kontrollversuchen nicht zur Beobachtung.

3. Nach *Seyderhelm* soll man „sofort" nach Zusatz der Farblösung beobachten und ablesen. Schon *Philippsborn* ist die Unsicherheit in den Ablesungsergebnissen aufgefallen, die dadurch entsteht, daß unter dem Auge des Beobachters die Färbung der Zellen dauernd Fortschritte macht. Nicht nur dieselben Zellen sind kurz nach Farbzusatz schwach, einige Minuten später kräftig gefärbt, sondern auch immer neue Zellen nehmen im Laufe der ersten Minuten überhaupt erst Farbstoff auf. Daraus erhebt sich die Frage, *in welchem Augenblick* man mit der Auszählung beginnen soll. Um sie zu entscheiden, haben wir zunächst die Entwicklung der Färbung selbst studiert mittels fortlaufender Ab-

lesungen an demselben Präparat in Abständen von etwa 2 Min. Stellte man den Ablauf der Färbung graphisch dar, so ergaben sich im allgemeinen sehr stetige, im Prinzip einander ähnliche Kurven: Nach Farbzusatz vergehen immer erst einige Sekunden, ohne daß Färbung auftritt. Dann wächst meist die Zahl der sich färbenden Zellen zunächst schnell an, allmählich wird der Anstieg flacher und flacher und nähert sich schließlich nach Erreichen eines gewissen Wertes der Horizontalen, d. h. die Zahl der gefärbten Zellen bleibt weiterhin fast konstant, und die weitere Beobachtung des Färbungsfortgangs beansprucht nun nicht mehr Minuten, sondern Stunden und Tage.

Es seien hier einige der charakteristischen Kurven wiedergegeben.

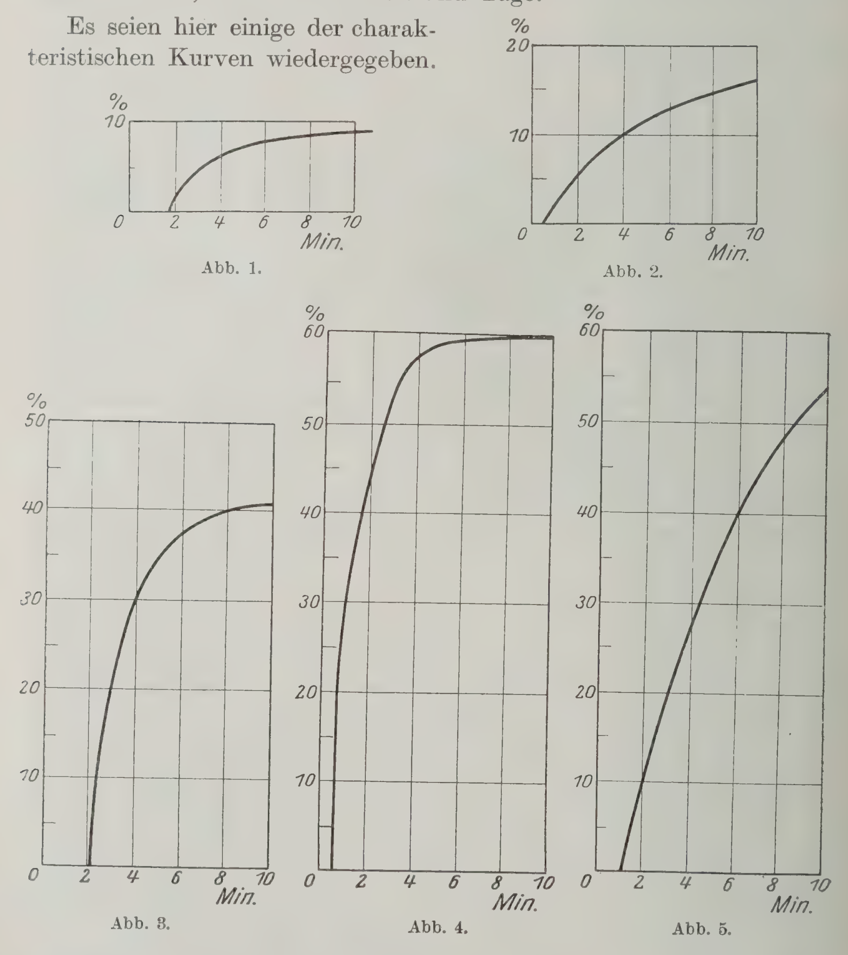


Abb. 1. Abb. 2. Abb. 3. Abb. 4. Abb. 5.

Diese annähernd konstant bleibende Prozentzahl nannten wir „den vorläufigen Endwert“. So erreicht in Beispiel 4 die Färbung den vor-

läufigen Endwert von 60%. Ausnahmsweise dauert es längere Zeit bis zum Erreichen dieses Wertes. So wird in Beispiel 5 innerhalb der dargestellten Zeitdauer überhaupt kein vorläufiger Endwert erreicht. Jedoch ist dies Verhalten die Ausnahme. In den weitaus meisten Fällen kam es in den ersten 5—15 Min. zu einem Färbungsstillstand. Wir halten diesen vorläufigen Endwert zur Beurteilung der Färbbarkeit eines Sedimentes für wertvoller als irgendeinen Wert im Bereich des steilen Anstieges „tunlichst kurz nach Farbzusatz", wie ihn *Seyderhelm* empfiehlt. Sofort nach Farbzusatz sieht man, wie gesagt, in allen Fällen nur ungefärbte Leukocyten. Der vorläufige Endwert wurde also im allgemeinen abgewartet. Alle im folgenden angegebenen Prozentzahlen sind auf diese Weise gewonnen.

Die Tatsache, daß der Färbungsvorgang nach Erreichen eines gewissen Wertes zum Stehen kommt, ist im übrigen bemerkenswert. Sie bedeutet, daß im allgemeinen die Eiterkörperchen im Urin scharf in zwei Kategorien zu scheiden sind: in solche, die den Farbstoff innerhalb weniger Minuten in sich aufnehmen und in solche, die stundenlang ungefärbt bleiben. Eben das quantitative Verhältnis dieser Kategorien zueinander ist im vorläufigen Endwert ausgedrückt.

4. Auf den Einfluß der *Temperatur* des Urins weist schon *Philippsborn* hin. Er findet, daß längeres Verweilen der Leukocyten im Harn bei Zimmertemperatur nur von geringem Einfluß auf ihre Färbbarkeit ist. Dagegen werden die Leukocyten im Urin von 37° in wenigen Stunden im Sinne einer erhöhten Färbbarkeit verändert. Diese Angaben fanden wir bestätigt.

Um zu verhindern, daß sich die Leukocyten über eine unkontrollierbare, unter Umständen lange Zeit bei dieser Temperatur *frei schwimmend* im Blasenurin aufhielten, ließen wir deshalb alle Patienten eine halbe Stunde vor der Entnahme des Untersuchungsharnes urinieren. Wir nahmen an, daß dabei die bereits seit mehr oder minder langer Zeit frei im Blasenharn schwimmenden Zellen mit dem Urin entleert würden und daß also die 30 Min. später entnommene Portion im wesentlichen nur solche Zellen enthielt, die sich in der halben Stunde seit der Miktion von der Schleimhaut abgelöst hatten. Indessen zeigt ein weiter unten noch zu schildernder Versuch, daß die so gewonnenen Ergebnisse sich von den ohne diese Maßnahme erzielten nicht wesentlich unterscheiden.

5. Beim *Zentrifugieren* können die Leukocyten mechanisch geschädigt werden. Beobachtungen an nur kurz und an längere Zeit zentrifugierten Sedimenten zeigten, daß eine solche Schädigung, jedenfalls in den ersten 5 Min., nicht stattfand.

Beobachtungen und Experimente zur theoretischen Grundlage der Seyderhelmschen Methode.

Mit der beschriebenen Methodik wurden nun Sedimente von Cystitis- und Cystopyelitiskranken, zum größten Teil fortlaufend, untersucht.

Dabei machten wir Beobachtungen, die in direktem Widerspruch zu der theoretischen Basis des Seyderhelmschen Verfahrens stehen.

Schon *Philippsborn* weist darauf hin, daß er mehrfach *tote oder geschädigte Leukocyten sah, die sich dennoch nicht färbten.*

Wir sahen nun häufig Sedimente von ausheilenden Pyelocystitisfällen, die fast ganz aus großenteils verklumpten Leukocyten bestanden. Das Plasma dieser Leukocyten war unregelmäßig geschrumpft, ihr Kern trat grünlich glänzend, scharf dunkel konturiert hervor. Trotz dieser Kennzeichen der Degeneration bzw. des Zelltodes blieben diese Leukocyten bis auf ganz vereinzelte stundenlang ungefärbt. Schließlich zerfielen viele von ihnen in einzelne fetzige Plasmaschollen, der Kern wurde frei in Gestalt von 2—3 zusammenhängenden grün glänzenden Kugeln. Diese Trümmer blieben gleichfalls ungefärbt. In anderen Sedimenten wiederum färbten sich ebenso aussehende und zusammengeklumpte Leukocyten sehr rasch.

Sodann fanden sich in vielen Sedimenten vorherrschend große, kugelrunde, glasklare Leukocyten, die im Plasma 3—4 kleine Vakuolen erkennen ließen. (Keine Verwechselung mit den Kernen.) Auch diese degenerierten Leukocyten blieben vielfach in überwiegender Zahl ungefärbt.

Endlich konnten wir sehr häufig beobachten, wie bei fast allen Leukocyten eines Sedimentes sich der Kern in Sekunden oder Minuten färbte, das Plasma dagegen stundenlang glasklar blieb. Der Farbstoff muß hier Zellmembran und Zellplasma passiert haben, um in den Kern eindringen zu können. Färbte sich dennoch das Plasma nicht, so ist das unseres Erachtens ein klarer Beweis dafür, daß die *Seyderhelm*sche Anschauung nicht zutrifft, nach welcher die farbstofffrei gebliebenen Zellen ihr Freibleiben einer intakten farbundurchlässigen Membran verdanken.

Diese sowie die oben geschilderten Beobachtungen zeigen vielmehr, daß es nicht die Vitalität und nicht die intakte Zellmembran ist, welche dem Farbkolloid den Eintritt verwehrt, sondern daß zum Teil noch unbekannte chemische, kolloidchemische oder elektrische Zustände des lebenden oder toten Plasmas die dafür ausschlaggebenden Faktoren sein müssen. Wir befinden uns in dieser Annahme in Übereinstimmung mit *Philippsborn* und *Claus*.

Geschädigte Zellen, die sich nicht färbten, fanden wir massenhaft und in vielen Sedimenten. Durch diesen Umstand verliert das *Seyderhelm*sche Verfahren viel von seiner klinischen Bedeutung.

Um diese Beobachtungen auch experimentell nachzuprüfen, setzten wir verschiedenen Sedimenten Chinin zu. Wir erhielten so sicher geschädigte Zellen. Wir wählten Sedimente, in denen sich sehr wenige Leukocyten färbten (z. B. 2%).

Setzte man nun dem Urin ein Zehntausendstel Gewichtsteil Chinin. hydrochlor. zu, so nahm die Färbung nicht erheblich zu (7%). Erst in einer Chininlösung von 1 : 2000 färbte sich über die Hälfte der Leukocyten (59% 2 Stunden nach Chinin- und Farbzusatz). In einer Lösung von 1 : 400 klumpten sich fast alle Zellen zusammen und färbten sich sehr schnell. Aber auch dann blieben immer noch einzelne farbresistent.

Weiter fanden wir, daß nach kurzem Aufkochen eiterhaltigen Urins vor dem Farbzusatz die Prozentzahl der gefärbten Zellen zwar anstieg, z. B. von 4% auf 32% oder von 90% auf 96%, daß aber immer noch ein mehr oder minder beträchtlicher Teil ungefärbt blieb.

Endlich versuchten wir Aufschluß über den eigentlichen *Sekretionsvorgang* und das Übertreten der sezernierten Leukocyten in den Blasenurin zu bekommen. Wir entnahmen zu diesem Zweck einer Patientin mit chronischer Cystitis, bei der keine Pyelitis angenommen werden konnte, Urin, nachdem sie längere Zeit nicht Wasser gelassen hatte. Darauf wurde die Blase gründlich mehrmals mit physiologischer Kochsalzlösung gespült und nach einer halben Stunde abermals entnommen. Auf Grund der *Seyderhelm*schen Anschauung hätte man nun annehmen müssen, daß die zweite Probe zwar nur wenige, aber im ganzen frischer sezernierte, dem Urin erst seit kürzerem ausgesetzte Leukocyten enthalte. Statt dessen fand sich jedesmal in der zweiten Probe fast dasselbe Zahlenverhältnis zwischen gefärbten und ungefärbten Zellen wie vor der Spülung. Unter den gefärbten Sedimenten waren viele Leukocytentrümmer und grob sichtbar geschädigte Zellen. Man muß sich deshalb wohl vorstellen, daß hier aus Sekretionsprodukten bestehende Membranen die chronisch entzündete Schleimhaut überkleiden, die bis in eine gewisse Tiefe vom Urin durchtränkt sind, und daß von diesen Membranen in unkontrollierbarer Weise Fetzen und Schollen sich ablösen. Danach ist anzunehmen, daß zum mindesten in chronischen Fällen die Verhältnisse an der sezernierenden Schleimhaut doch viel zu wenig übersichtliche sind, daß zuviel andere Faktoren an dieser Stelle mitspielen, als das eine Intensitätsschwankung der entzündlichen Sekretion prompt in den Leukocyten des Urinsedimentes zum Ausdruck kommen könnte. Da diese Beobachtung ein Zusammentreffen mehrerer günstiger Bedingungen zur Voraussetzung hatte, konnte sie nur an einem einzelnen Falle, hier allerdings zu wiederholten Malen ausgeführt werden.

Klinische Beobachtungen.

Wenn die theoretische Grundanschauung nicht in allen Fällen zutrifft, auf welcher das Seyderhelmsche Verfahren sich aufbaut, so blieb doch die von *Seyderhelm* immer wieder beobachtete Tatsache, daß in klinisch akuten Fällen die Leukocyten sich nicht färben und daß mit der Neigung zum Ausheilen bzw. zum Chronischwerden die Färbung sukzessive zunimmt.

Unter Benutzung der beschriebenen Methodik haben wir nun 17 Cystitis- und Cystepyelitiskranke, meist fortlaufend in kurzen Abständen, untersucht. Die Patienten wurden in den ersten Tagen ausnahmslos mit der auf unserer Klinik seit längerer Zeit mit gutem Erfolg angewandten Kohlehydratdiät und mit Bettruhe behandelt[1]. Dabei kehrte in allen Fällen die Temperatur in 2—3 Tagen zur Norm zurück. Stärkere Schmerzen schwanden. Die Tendenz zum Ausheilen war also in jedem Falle gegeben. Während des Fieberabfalles konnten wir indessen kein gesetzmäßiges Ansteigen der Färbbarkeit feststellen. Die Patienten blieben dann noch mehrere Wochen in Behandlung. In dieser Zeit trat eine klinische Besserung ein, der Sedimentbefund ging zurück, Leukocytenzahl und Senkungsgeschwindigkeit fielen allmählich ab. Bei unseren Beobachtungen ermittelten wir gleichzeitig die Wasserstoffionenkonzentration des Urins nach der Indicatorenmethode von *Michaelis*. Die Menge des Bodensatzes im Sedimentglas wurde ungefähr in Millimeterhöhe angegeben. Die Konzentration der Bakterien im Urin wurde einigermaßen berücksichtigt, und endlich wurde auch die Farbtönung näher charakterisiert. Zwei solcher Beobachtungsreihen seien hier angeführt:

1. Pat. Ne., Prot.-Nr. 7989, 1927. Coli-Cystopyelitis acuta, auf Behandlung sofort abgefiebert.

Datum	Sediment in mm	Prozent	p_H	Bakterien-Konzentration	Farbton
8. IX.	—	18	6,3	+	—
9. IX.	—	25	6,6	+	—
10. IX.	—	40	6,6	wenig	—
12. IX.	—	20	6,7	,,	—
13. IX.	—	58	6,6	,,	—
14. IX.	**2**	**9**	7,0	,,	—
15. IX.	3	54	6,0	+	—
16. IX.	4	38	6,3	+	rot, blau
17. IX.	—	58	6,3	++	—
19. IX.	3	20	6,2	+	viol., blau
20. IX.	4	65	—	++	rot, viol.
22. IX.	**3**	**3**	6,3	+	—
28. IX.	2	71	6,3	+	—
29. IX.	4	48	—	+	viol., blau
30. IX.	5	64	—	+	rosa, blau
7. X.	**2**	**17**	—	—	—
10. X.	3	27	6,6	++	—
18. X.	2	—	—	—	viol.
21. X.	**0,5**	**5**	6,4	+	rosa
22. X.	3	30	6,2	+	orange, rot, viol.

[1] *Simon*, Arzneilose Behandlung der Pyelitis unter Berücksichtigung der Nierenfunktion. Z. Urol. **21** (1927).

2. Pat. H., Prot.-Nr. 8486, 1927. Exacerbierte chronische Cystopyelitis. Streptococcus pyogenes haemolyticus. Auf Behandlung sofort abgefiebert.

Datum	Sediment in mm	Prozent	p_H	Bakterien-Konzentration	Farbton
16. IX.	5	42	5,8	wenig	rot, blau
19. IX.	3	93	5,8	++	viol.
20. IX.	3	17	5,3	++	orange, rosa, blau
22. IX.	4	60	5,3	+	viol., blau
23. IX.	3	38	—	—	rot, viol.
29. IX.	3	85	—	+	viol.
30. IX.	2	60	—	+	viol., blau
7. X.	4	50	—	++	rot, blau
12. X.	3	57	5,5	++ agglut.	viol.
13. X.	2	52	5,6	wenig	rot, blau
14. X.	1	(hoch)	6,5	,,	rot, viol.
21. X.	3	97	5,1	+	rot, viol.

In diesen Tabellen fällt sofort auf, daß die Prozentzahl der gefärbten Zellen von Tag zu Tag großen, stellenweise enormen *Schwankungen* unterworfen ist. Es ist uns nicht gelungen, die Herkunft derselben zu ermitteln. Parallelgehende Änderungen im klinischen Bilde oder in den übrigen Untersuchungsresultaten entsprachen ihnen jedenfalls nicht. Angesichts dieser Schwankungen ist ohne weiteres klar, daß zum mindesten eine einzige Ablesung mit der *Seyderhelm*schen Methode keinerlei diagnostische oder prognostische Schlüsse zuläßt.

Wir haben dann versucht, in den gewonnenen Tabellen Abhängigkeiten zu entdecken zwischen der Prozentzahl und den genannten Faktoren. Unter Berücksichtigung sämtlicher so gewonnener Daten kamen wir nun zu folgenden Resultaten:

1. Ein Parallelismus zwischen der *Körpertemperatur* und der Prozentzahl gefärbter Zellen besteht nicht. Gelegentlich auftretende Fieberzacken mit Verschlechterung des Allgemeinbefindens fielen teils mit einer Erhöhung, teils mit einer Erniedrigung der Prozentzahl zusammen, oder das Verhältnis der gefärbten zu den ungefärbten Zellen war gegen den Vortag kaum verändert. Jedenfalls ließ sich eine gesetzmäßige Abhängigkeit nicht feststellen.

2. Es wäre sehr wohl denkbar, daß der *Säurewert* des Urins die Zellmembran im Sinne erhöhter oder erniedrigter Durchlässigkeit für kolloidale Farbstoffe veränderte. *Philippsborn* und *Claus* haben die Färbbarkeit von Leukocyten in Milieus von verschiedener Wasserstoffionenkonzentration bereits mit mehreren Methoden untersucht. Wir kommen an Hand unserer Resultate ebenso wie die genannten Autoren zu dem Ergebnis, daß ein gesetzmäßiger Einfluß auf die Prozentzahl sich färbender Zellen hier nicht vorliegt.

3. Dagegen zeigt sich die *Art des Farbtones* in gewisser Weise abhängig von der Wasserstoffionenkonzentration des Urins. In stark sauren Urinen waren die Zellen häufig klein, kräftig gefärbt, die dunklen violetten bis blauen Töne überwogen. In weniger *sauren* bis alkalischen Urinen fanden sich die Leukocyten meist größer, wie gequollen, d. h. mit unscharfen Rand- und Kernkonturen, und blasser gefärbt. Der Farbton war hier in der Hauptsache rosa, blaß-violett. In Urinen mit mittleren Säurewerten kamen kräftig-rot, blau und violett gefärbte Leukocyten in buntem Durcheinander vor. Diese Beobachtungen stimmen mit denen von *Claus* überein. Die Regel wird jedoch vielfach von Ausnahmen durchbrochen; sehr häufig waren auch Plasma und Kern verschieden gefärbt. Man muß deshalb mit *Claus* wohl annehmen, daß das Plasma in verschieden hohem Grade seinen eigenen Säurewert gegen den der Umgebung aufrechterhalten kann.

4. Ein erkennbares Ansteigen der Färbbarkeit mit der *Bakterienkonzentration* und mit der Gesamtmenge der im Urin ausgeschiedenen Sekretionsprodukte ist ebenfalls nicht nachzuweisen. In Tab. 1 z. B. scheint es im Gegenteil so, als ob den unterstrichenen, besonders niedrigen Färbungszahlen eine besonders geringe Sekretion entspräche. Diese Ablesungen zeigen also ein den *Seyderhelm*schen Beobachtungen genau entgegengesetztes Verhalten: Abnahme der Sekretion bzw. der Sedimentmenge, dabei Zunahme ungefärbter (nach *Seyderhelm* frischer) Zellen. Häufigere derartige Zusammentreffen brachten uns vorübergehend zu der Ansicht, daß gerade die Intensität der Entzündung bzw. die sie verursachende hohe Virulenz der Erreger die Leukocyten im Sinne erhöhter Färbbarkeit schädige, daß also, je akuter der Prozeß, desto geschädigter die Leukocyten zur Beobachtung kämen. Indessen haben wir bei längerer Beobachtung auch für diese Anschauung auf die Dauer keine sicheren Anhaltspunkte finden können.

Zusammenfassung.

Seyderhelm färbt Leukocyten in Urinsedimenten von Cystitis- und Cystopyelitiskranken durch Zusatz einer Mischung der hochkolloidalen Farbstoffe Kongorot und Trypanblau zum Sediment. Er nimmt an, daß diese Farbstoffe durch die intakte Zellmembran nicht einzudringen vermögen, wohl aber durch die geschädigte. Weiterhin vermutet er, daß bei floriden Entzündungen der Harnwege frische Leukocyten mit intakter Membran ins Sediment gelangen, bei Prozessen mit Heilungstendenz dagegen nur ältere mit geschädigter, für Kolloide durchlässiger Membran. Auf Grund dieser Annahmen zieht er aus dem Ausfall der Färbung Rückschlüsse auf die Heilungstendenz.

Da auch Fälle mit weitgehender klinischer Besserung häufig noch wochenlang einen beträchtlichen Sedimentbefund aufweisen, würde

das Verfahren eine sehr wertvolle Bereicherung unserer diagnostischen und prognostischen Mittel darstellen.

Wir stellten deshalb Versuche und Beobachtungen an, um ein Urteil über die klinische Brauchbarkeit des Verfahrens zu gewinnen. Dabei gelangten wir zu einem ablehnenden Standpunkte, denn

1. steht eine Reihe von Beobachtungen in Widerspruch zu den theoretischen Grundlagen der Methode:

In vielen Fällen blieben alle Sedimentleukocyten oder ein großer Teil ungefärbt, obwohl sie sichere Zeichen des Zelltodes oder der Zellschädigung aufwiesen. Diese Anzeichen bestanden in Schrumpfung des Plasmas, scharfer Konturierung des Kerns, Vakuolenbildung im Plasma, Zerfall der Zelle in mehrere Einzelschollen. Auch experimentell durch Chininzusatz und durch Hitze geschädigte Leukocyten erwiesen sich zum Teil farbresistent.

Gefärbte Kerne im farbfreien Protoplasma zeigten, daß trotz Durchlässigkeit der Zellmembran das Plasma den Farbstoff nicht anzunehmen braucht und daß die Ursachen für die Färbung in nicht näher bekannten Zuständen des Plasmas selbst liegen. Wielange die Leukocyten an der sezernierenden Schleimhaut haftenbleiben und wann sie frei in den Urin übergehen, hängt von unberechenbaren Bedingungen ab, so daß man von dem Zustand der im Sediment erscheinenden Leukocyten nicht ohne weiteres auf die Intensität der entzündlichen Sekretion zurückschließen kann,

2. zeigten unsere mit verfeinerter Methodik und Ausschaltung einiger dem Verfahren anhaftender Fehlerquellen vorgenommenen laufenden Untersuchungen klinischer Fälle *nicht den Parallelismus zwischen klinischem Bild und dem Ausfall der Färbung*, wie ihn *Seyderhelm* beschreibt. Die Färbungsresultate wiesen bei relativ konstantem klinischem Zustand der Patienten von Tag zu Tag außerordentliche Schwankungen auf. Gesetzmäßige Beziehungen zwischen Färbbarkeit der Leukocyten einerseits und Bakterienkonzentration, Sekretmenge oder Säurewert des Urins andererseits ließen sich nicht feststellen. Lediglich die Art des Farbtons zeigte sich von der Wasserstoffionenkonzentration des Harns abhängig.

Besprechungen.

H. Sahli: Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. 7. Auflage, 1. Band, 1. und 2. Hälfte. Franz Deuticke, Leipzig und Wien 1928. Preis geh. je M. 26.—.

Wenn ein Buch der Empfehlung nicht mehr bedarf, so ist es dieses Werk *Sahlis*. Die nunmehr erscheinende 7. Aufl., von der der 1. Band in 2 Hälften bereits vorliegt, ist in einzelnen Kapiteln völlig neu bearbeitet worden, so daß sich auch für diejenigen, denen der „Sahli" schon seit langem der zuverlässigste Berater gewesen ist, ein erneutes und sorgfältiges Studium lohnt. Die Darstellung geht oft über den Rahmen eines Lehrbuches weit hinaus. Die Subjektivität seiner Ansichten, die in einzelnen Kapiteln, z. B. in jenen über das Fieber, über den arteriellen und venösen Blutdruck, über die Sphygmobolometrie und die dynamische Pulsuntersuchung sowie in einzelnen Kapiteln über die Untersuchung des Magens und Mageninhaltes besonders hervortritt, betont der Autor selbst. Eine solche Subjektivität wird aber dann immer gern hingenommen werden, wenn sie, wie hier, die Frucht eigener Erfahrung eines sorgfältigen Beobachters ist und nur als die Folge gründlichen Nachdenkens über die Dinge aufgefaßt werden kann.

In dem vorliegenden 1. Bande finden sich nach einer kurzen Darstellung der Regeln über die Aufnahme der Anamnese Kapitel über das allgemeine Verhalten der Kranken, den Körperbau und Ernährungszustand, über die Untersuchung der Haut, die Bestimmung der Körpertemperatur, das Verhalten der Respiration und der Stimme, über den Husten. Es folgt eine ausführliche Darstellung der Palpation, Sphygmographie und Sphygmomanometrie des arteriellen Pulses sowie der sichtbaren Bewegungserscheinungen an den Gefäßen (Capillarpuls, Venenpuls). Bei den Arrythmien sind die Ergebnisse der Elektrokardiographie vermehrt berücksichtigt worden. In dem Abschnitt über die Sphygmobolometrie werden die bekannten und umstrittenen Ansichten des Autors ausführlich dargelegt. Abgeschlossen wird der 1. Band durch die Untersuchungsmethoden des Magens und des Mageninhaltes, des Darmes und der Faeces. Für eine neue Auflage wäre nur zu wünschen, daß hier auch neuere und bewährte Methoden (fraktionierte Ausheberung, Duodenalsondierung) zu ihrem Recht kämen und daß im ganzen Buch die Röntgenskizzen durch Röntgenbilder ersetzt würden. Das Kern- und Mittelstück des 1. Bandes aber werden immer die klassischen Kapitel über die physikalische Untersuchung des Herzens und der Lunge bleiben, die durch die außerordentlich instruktiven Abbildungen ergänzt werden. Das hier niedergelegte Tatsachenmaterial, Ergebnisse täglicher Arbeit mehrerer Ärztegenerationen, dargestellt und erweitert von einem der erfahrensten Kliniker, ist gerade heute eines besonders eingehenden Studiums wert, zu einer Zeit, in der andere, sogar sonst verdiente Autoren im Hinblick auf die Leistungsfähigkeit der Röntgenstrahlen die Ansicht äußern, es handele sich um Methoden, die sich zu überleben beginnen. Solche Äußerungen können für den ärztlichen Nachwuchs

und vielleicht auch für manche, die für seine Ausbildung verantwortlich sind, nur verderblich sein. Vergessen wir nicht, daß keineswegs jedem Arzt in der Praxis ein Röntgenapparat zur Verfügung steht; und wenn man z. B. sagt, daß die tuberkulösen exsudativen Lungeninfiltrate *Assmanns* nur durch die Röntgenuntersuchung entdeckt werden können, so wollen wir uns daran erinnern, daß die Auscultation unterhalb der Clavicula alten Ärzten immer schon als die wichtigste Auscultationsstelle galt, an der frische Veränderungen häufig zufrühst nachgewiesen werden können. *Friedrich Kauffmann*, Berlin.

Die Laboratoriumsmethoden der Wiener Kliniken. Herausgegeben von *H. K. Barrenscheen* und *R. Willheim.* Franz Deuticke, Leipzig und Wien 1928. Preis geh. M. 44.—, geb. M. 48.—

Das vorliegende Werk will nur die Laboratoriumsmethoden, die an den Wiener Kliniken geübt werden, zur Darstellung bringen. Auf Vollständigkeit ist bewußt verzichtet. Bei dem Zweck, den das Buch verfolgt, dem jungen Studenten oder Arzt, der meist unvollständig vorgebildet die Klinik betritt, ein zuverlässiger und brauchbarer Ratgeber zu sein, ist das gewiß kein Nachteil. Trotzdem darf vielleicht darauf hingewiesen werden, daß Ref. einzelne Methoden vermißt, z. B. die neueren Verfahren zum Nachweis der Homogentisinsäure sowie einzelne Fermentbestimmungen im Blut („Antitrypsin", Peptidasen). Dies fällt um so mehr auf, als Angaben über den Nachweis des Antitrypsins im Harn nicht fehlen. Das gleiche gilt von der Milchsäure. Die Untersuchung des Magens und Duodenalsaftes ist etwas zu kurz gekommen und die Unvollständigkeit des Registers erschwert die Orientierung. Schließlich erscheint es nicht sehr zweckmäßig, daß gleiche Methoden in verschiedenen Kapiteln besprochen und bewertet und außerdem — in ein und demselben Buch! — mit verschiedenen Namen belegt werden, wie das z. B. für die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit zutrifft. Dennoch haben die Herausgeber und ihre Mitarbeiter das Ziel, das sie sich gesteckt hatten, erreicht, und ihr Buch wird nicht nur in Wien, sondern im ganzen Deutschland sich viele Freunde erwerben. Im Anhang kommt auch die Photographie zu ihrem Recht. *Friedrich Kauffmann*, Berlin.

Dietrich: Grundriß der allgemeinen Pathologie. Hirzel, Leipzig. Preis geh. M. 18.—, geb. M. 20.—

Dieses Buch gibt nicht nur dem Studenten, sondern auch dem Arzt viel. Vor allem zeichnet es sich dadurch aus, daß überall allgemeine Gesichspunkte berücksichtigt sind und unter ihnen die Bedeutung der jeweiligen Reaktionsfähigkeit des Organismus besonders hervorgehoben wird. Wenn es die Absicht des Autors war, den Weg vorzuzeichnen, auf dem der Student weitere Kenntnisse aufbauen und der Arzt sich zu einer geschlossenen Auffassung sammeln kann, so hat er dies Ziel erreicht. Daß aber jegliche Literaturhinweise fehlen, wird von einem großen Teil der Leser sicher schmerzlich empfunden werden, und zwar um so mehr, je mehr er das Dietrich'sche Buch zum Ausgangspunkt weiterer Fortbildung wählt. Für den, der nicht Fachmann ist, erscheinen manche Abbildungen im Text nicht genügend erläutert, z. B. Abb. 32. Abb. 4 sollte bei einer neuen Auflage, die dem Buche nur zu wünschen ist, durch eine bessere ersetzt werden. *Friedrich Kauffmann*, Berlin.

Alban Köhler: Grenzen des Normalen und Anfänge des Pathologischen im Röntgenbilde. Fünfte stark vermehrte Auflage. Georg Thieme, Leipzig 1928. Preis geh. M. 36.—, geb. M. 38.—

Die neue Auflage des bekannten Werkes hat gegen die vorige erheblich an Umfang zugenommen, erfreulicherweise sind auch Autotypien neben dem Skizzenmaterial gebracht. Nach wie vor betrifft der größere — und seine Bedeutung ausmachende — Teil des Buches das Skelett. Der durch die in seiner Art einzigartige und unbestrittene Kompetenz in Skelettdingen festgegründete Ruf des Werkes basiert auf einer durch jahrzehntelange liebevolle Sammlerarbeit erzielten Vollständigkeit auf dem Gebiet der röntgenologischen Knochenlehre und hätte an sich nicht einmal die Ergänzung durch die übrigen Kapitel benötigt, die in dieser Auflage wesentlich erweitert sind. Die registrierende „rein röntgenologische“ Einstellung ist gerade für das Gebiet des Skeletts besonders geeignet und so ist es längst zu einem ständigen zuverlässigen Nachschlagewerk geworden, das auch für den Erfahrenen einfach unentbehrlich und darum auch so weitverbreitet ist. Die neue Auflage, die in weitesten Kreisen Anklang finden wird, sticht auch in der Ausstattung durchaus vorteilhaft gegen die früheren ab.

H. H. Berg, Berlin.

Autorenverzeichnis.

ZEITSCHRIFT
FÜR
KLINISCHE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON

G. VON BERGMANN BERLIN · H. EPPINGER FREIBURG I. BR. · A. GOLDSCHEIDER BERLIN · W. HIS BERLIN
G. KLEMPERER BERLIN · F. KRAUS BERLIN · L. LICHTWITZ ALTONA · C. VON NOORDEN FRANKFURT A. M.
N. ORTNER WIEN · A. SCHITTENHELM KIEL · R. STÆHELIN BASEL · W. STEPP BRESLAU
S. J. THANNHAUSER DÜSSELDORF · F. VOLHARD FRANKFURT A. M.

REDIGIERT VON

W. HIS UND G. VON BERGMANN

108. BAND. 5. UND 6. HEFT

MIT 45 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 18. AUGUST 1928)



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1928

Preis RM 20.40

…kürzung des Titels dieser Zeitschrift für …teraturnachweise (laut Verzeichnis der …ereinigung der medizinischen Fachpresse):



Die **„Zeitschrift für klinische Medizin“**
erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos, in einzeln berechneten Heften, von denen sechs einen Band von etwa 50 Bogen Umfang bilden.

Das Honorar beträgt RM 40.— für den 16 seitigen Druckbogen.

An Sonderdrucken werden den Herren Mitarbeitern von jeder Arbeit im Umfange von nicht mehr als 24 Druckseiten bis 100 Exemplare, von größeren Arbeiten bis zu 60 Exemplaren kostenlos geliefert. Doch bittet die Verlagsbuchhandlung, nur die zur tatsächlichen Verwendung benötigten Exemplare zu bestellen. Über die Freiexemplarzahl hinaus bestellte Exemplare werden berechnet. Die Herren Mitarbeiter werden jedoch in ihrem eigenen Interesse gebeten, die Kosten vorher vom Verlage zu erfragen.

Manuskriptsendungen werden erbeten an

Herrn Geheimrat Professor Dr. W. His,
Berlin NW 6, I. Medizinische Klinik der Charité, Schumannstr. 20/21

oder an

Herrn Professor Dr. G. von Bergmann,
Berlin NW 6, II. Medizinische Klinik der Charité, Schumannstr. 20/21

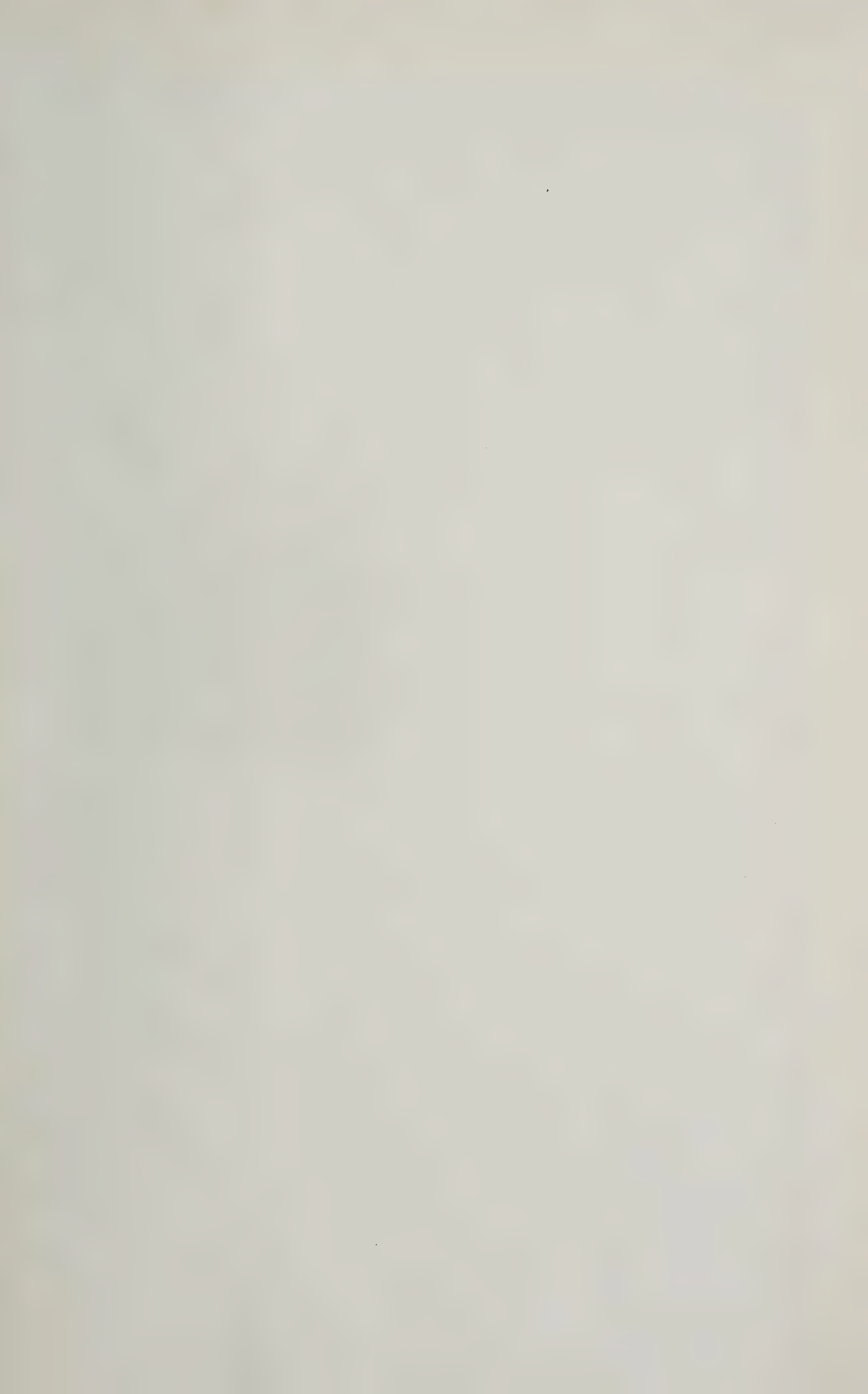
Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer

108. Band. **Inhaltsverzeichnis.** 5. und 6. Heft.

*Hierzu vier Beilagen vom Verlag **Julius Springer in Berlin***

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig












UNIVERSITY OF ILLINOIS-URBANA
3 0112 122883694